BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 12 MAI 1909.

PRESIDENCE DE M. LAVERAN.

Sur les mesures à prendre pour développer dans les Colonies françaises l'usage préventif de la quinine contre le paludisme

RAPPORT PRÉSENTÉ PAR UNE COMMISSION COMPOSÉE DE MM. BERTRAND, BILLET, GRALL, ROBERT, YVON; KERMORGANT ET LAVERAN, RAPPORTEURS.

Déjà vers le milieu du siècle dernier, on savait que l'emploi préventif de la quinine était très utile dans les pays palustres. Les progrès de nos connaissances relatives à l'agent du paludisme et à son mode de propagation par les Culicides du genre *Anopheles*, ont eu pour conséquence d'augmenter encore l'importance de la quinine dans la lutte contre le paludisme. Pour que le paludisme se propage, il faut que les *Anopheles* puissent s'infecter en suçant du sang contenant des hématozoaires; or, en donnant de la quinine, on fait disparaître les parasites de la grande circulation et les malades qui ne peuvent plus infecter les *Anopheles* cessent d'être dangereux. L'emploi préventif de la quinine n'est donc plus seulement une mesure de prophylaxie in-

dividuelle permettant aux individus sains d'échapper à l'infection palustre, et aux malades de prévenir les rechutes, c'est pour les régions insalubres un excellent moyen d'assainissement.

L'emploi préventif de la quinine ne doit pas faire négliger les autres mesures prophylactiques applicables au paludisme, en particulier la destruction des moustiques et les mesures de protection contre les piqûres de ces insectes, mais il n'est pas douteux que, dans beaucoup de pays palustres, l'usage de la quinine est la mesure la plus pratique, la plus efficace, que l'on puisse conseiller.

Les faits qui démontrent l'efficacité de l'emploi préventif de la quinine sont trop nombreux pour que nous puissions songer à les résumer dans ce rapport, ils sont d'ailleurs bien connus et l'on peut dire classiques.

Pour que l'usage préventif de la quinine se généralise dans les pays palustres qui sont toujours des pays pauvres, il faut que l'on mette à la disposition des habitants de ces pays de la quinine de bonne qualité, à bas prix et sous une forme commode pour les adultes et pour les enfants; il faut que les dépôts de vente de la quinine soient nombreux; il faut, enfin, que le médicament soit distribué gratuitement aux indigents.

Ce problème, qui est d'un grand intérêt pour tous les pays palustres, a été résolu en Italie et en Grèce, par l'adoption de lois ayant pour objet spécial la prophylaxie du paludisme.

La loi italienne du 23 décembre 1900 autorise le Ministre des finances à vendre au public le chlorhydrate, le sulfate et le bisulfate de quinine par l'intermédiaire des pharmaciens et de revendeurs particuliers.

La quinine d'Etat est vendue principalement sous la forme de comprimés dragéifiés de chlorhydrate de quinine. Les comprimés qui renferment chacun 0 g. 20 du sel de quinine sont contenus, au nombre de 10, dans des tubes de verre bien fermés. La boîte de 5 tubes, soit 50 comprimés, se vend 1 fr. 25 ou même 1 franc (prix de faveur), ce qui met le gramme de chlorhydrate de quinine à 12 centimes 1/2 ou à 10 centimes.

La loi du 23 décembre 1900 a été complétée par les lois du 2 novembre 1901 (droit des travailleurs de recevoir de la quinine gratuitement aux frais de ceux qui les emploient) ; du 22 juin 1902 (vente de la quinine d'Etat à des prix de faveur aux communes, aux établissements de bienfaisance et à tous ceux qui veulent distribuer gratuitement de la quinine aux travailleurs); du 25 février 1903 (droit des pauvres de recevoir de la quinine

gratuitement des municipalités ou des Sociétés de bienfaisance); du 19 mai 1904 (droit des travailleurs de toute espèce de recevoir gratuitement de la quinine à titre prophylactique).

Le succès de la quinine d'Etat a été très grand en Italie. La vente des produits quiniques d'Etat, sous leurs différentes formes, a été de 2.242 kg. pendant la première année, de 7.234 pendant la deuxième, de 14.071 pendant la troisième; de 18.712 pendant la quatrième; de 20.723 pendant la cinquième et enfin de 24.351 pendant la sixième.

En même temps que la consommation de la quinine d'Etat augmentait rapidement, on voyait diminuer la morbidité et la mortalité palustres.

En Grèce, une loi votée par la Chambre le 15 décembre 1907, autorise le Gouvernement à se procurer et à vendre n'importe quel sel de quinine qui lui sera indiqué par le Conseil supérieur de Santé. Le Ministre des finances est chargé de l'achat, par voie d'adjudication de la quinine. La vente est faite par le laboratoire de chimie du Ministère des finances, par les caisses publiques, dans les bureaux de poste, par les Instituteurs, etc... La vente de la quinine est faite sans profit pour l'Etat, avec un gain minime pour les revendeurs. Le sulfate et le bisulfate de quinine ne doivent pas être vendus à un prix supérieur à 10 centimes par gramme.

La quinine est vendue sous forme de comprimés dragéifiés identiques aux comprimés italiens; on a aussi adopté en Grèce les chocolatines au tannate de quinine qui, en Italie, ne font pas encore partie des préparations de quinine d'Etat.

Les communes situées dans des régions palustres sont tenues d'inscrire à leur budget annuel la somme nécessaire pour l'achat de quinine d'Etat à distribuer aux indigents.

Aux Indes, l'Administration anglaise a autorisé la vente, dans tous les bureaux de poste, de sulfate de quinine qui est livré à très bas prix. L'approvisionnement se fait avec des paquets contenant chacun 102 petits paquets de 7 grains de quinine, soit 0 g. 45, qui sont vendus 3 pies chacun, soit 2 centimes 1/2; le gramme de quinine revient donc à peu près à 5 centimes. L'Etat possède d'importantes plantations de quinquina dans les Nilgiris; la quinine est fabriquée à l'usine de Nedirattam.

Depuis plus de 15 ans, sur l'initiative de M. le professeur Trabut, de la quinine à très bon marché a été mise à la disposition des colons de l'Algérie. La pharmacie centrale des hôpitaux d'Al-

ger délivrait, à tous les maires qui en faisaient la demande, une provision de quinine livrée en flacons de 10 g., au prix de 5 centimes le gramme (avec une petite cuiller de la contenance de 0 g. 30). La moitié de la dépense était supportée par le budget colonial, l'autre moitié par la commune ou par les particuliers.

La vente de la quinine en Algérie a été l'objet, récemment, d'une réglementation nouvelle.

Les sels de quinine déterminés par l'Administration sont vendus d'après un tarif arrêté par le Gouverneur, après avis d'une Commission dont fait partie un délégué du corps pharmaceutique algérien.

Dans les localités situées en dehors d'une zone de 8 km. de rayon autour d'une pharmacie, la vente de la quinine est assurée soit par les médecins de colonisation, soit par des agents des services publics.

La préparation de quinine adoptée pour les adultes a été, comme en Italie, le chlorhydrate de quinine en comprimés dragéifiés, chaque comprimé de quinine représentant 0 g. 20 du sel quinique.

Il faut féliciter M. le Gouverneur général de l'Algérie d'avoir fait aboutir cette utile réforme.

En Tunisie, un projet de monopole de vente de la quinine est à l'étude.

En Corse, la Ligue contre le paludisme a réussi, après entente avec les pharmaciens, à obtenir un abaissement très notable du prix de la quinine. Au début, cet abaissement de prix était accordé seulement aux personnes qui adhéraient à la Ligue ; aujourd'hui, les pharmaciens ont pris l'habitude de délivrer à tout le monde le sulfate de quinine à 15 centimes le gramme. Le sulfate de quinine est vendu en flacon avec une petite mesure de la contenance de 20 centigrammes.

Un décret présidentiel, en date du 20 octobre 1905, a autorisé le Gouverneur général de Madagascar à prendre, par voie d'arrêté, toutes les dispositions nécessaires pour que les sels de quinine soient mis à la disposition de tous au plus bas prix possible (1).

Un arrêté du Gouverneur général de Madagascar, en date du 9 mars 1906, a prescrit les mesures à prendre pour la distribution de la quinine. Des dépôts de quinine, confiés à des fonctionnaires européens ou indigènes, ont été formés dans les différentes

(1) *Journal officiel de la République française*, 27 octobre 1905.

provinces. La quinine est vendue aux particuliers au prix de 5 centimes le gramme ; elle est fournie gratuitement aux indigents (1).

Nous croyons devoir reproduire cet arrêté, qui porte la signature de M. Augagneur.

Article premier. — Il sera constitué, dans chaque province, des dépôts de quinine confiés à certains fonctionnaires européens et indigènes.

Art. 2. — Les localités où ces dépôts seront constitués, ainsi que les noms des fonctionnaires qui en seront chargés, seront déterminés, pour chaque circonscription, par décision locale du chef de la province, soumise à l'approbation de M. le Gouverneur général, après avis du directeur du service de santé.

Art. 3. — La quinine sera fournie aux gérants des dépôts en poudre ou en comprimés et dans des flacons d'une contenance parfaitement déterminée.

Le stock nécessaire à chaque dépôt sera fixé par décision du chef de la province.

Art. 4. — Les fonctionnaires gérant un dépôt de quinine la délivreront aux particuliers à raison de 0 fr. 05 (cinq centimes) le gramme.

Ils ne pourront pas en délivrer moins d'un gramme.

Art. 5. — Le gérant d'un dépôt est dépositaire comptable de la quinine qui lui est confiée.

Il tient un registre sur lequel il mentionne les quantités reçues par lui. Il lui est fourni, en outre, un registre à souches, destiné à recevoir, tant au talon que sur la souche remise au cessionnaire, les noms de ce dernier, le numéro de sa carte s'il est indigène, l'indication de la quantité délivrée et du prix perçu.

L'état des quantités reçues et des quantités délivrées gratuitement ou contre espèces est envoyé, chaque mois, au chef de la province qui s'assure, au cours de ses tournées, de la bonne tenue des registres et de leur concordance avec les états qui lui sont fournis.

Art. 6. — La quinine ne peut être cédée gratuitement par les gérants de ces dépôts qu'aux particuliers européens ou indigènes en état d'indigence notoire, constatée par un certificat délivré par l'autorité française ou indigène compétente.

Ce certificat, valable pour un an, demeurera annexé au talon constatant la délivrance gratuite au cessionnaire et sera tamponné à chaque délivrance.

Art. 7.— Le tarif de cession de la quinine pour les dépôts de chaque province est affiché, en langues française et malgache, dans les bureaux de tous les fonctionnaires de l'administration française ou indigène de la province.

Il est accompagné de la mention, en langue malgache, que tout gérant de dépôt qui délivrerait de la quinine à un taux supérieur au prix indiqué par le tarif sera poursuivi conformément à la loi.

Art. 8. — Les dépenses occasionnées par les cessions de quinine seront supportées par les budgets autonomes de l'assistance médicale, dans les circonscriptions où ce service fonctionne, et par le budget local dans les autres régions de l'île.

Un décret présidentiel, en date du 16 mars 1909, a autorisé également le Gouverneur général de l'Indo-Chine à prendre,

(1) *Journal officiel de Madagascar et dépendances*, 16 décembre 1905.

par voie d'arrêté, toutes les dispositions nécessaires pour que les sels de quinine soient mis à la disposition de tous au plus bas prix possible.

Après avoir examiné ce qui avait été fait, soit à l'étranger, soit en France et dans nos colonies, pour résoudre le problème qui est l'objet de ce rapport, votre Commission devait se demander s'il y avait lieu de préconiser, pour les régions palustres de la France et pour nos Colonies, une législation spéciale, comparable à celle de l'Italie et de la Grèce et, en particulier, la création d'une quinine d'Etat.

La situation de la France, en ce qui concerne la prophylaxie du paludisme, n'est pas comparable à celle de l'Italie ou de la Grèce. Dans ces pays, où l'endémie palustre a une grande extension, et où les régions insalubres sont homogènes, une législation antipalustre était bien indiquée. En France, les zones palustres métropolitaines sont très limitées, c'est dans nos colonies que l'endémie est principalement redoutable par son extension et sa gravité, et ces colonies elles-mêmes sont à des degrés d'organisation très variables, si bien qu'il serait très difficile de faire une loi sur la prophylaxie du paludisme pouvant s'appliquer à la France et à l'Empire colonial français.

Votre Commission a pensé qu'avant de demander au Parlement une loi instituant la quinine d'Etat, il y avait lieu de rechercher s'il ne serait pas possible d'arriver plus simplement au résultat que nous nous proposons, c'est-à-dire : abaissement du prix de la quinine et multiplication des dépôts de vente.

Les résultats qui ont été obtenus en Corse, en Algérie, à Madagascar et en Indo-Chine, sont encourageants. Les pharmaciens de Corse et d'Algérie ont compris que l'abaissement du prix de la quinine était une nécessité de la lutte contre le paludisme, il n'y a pas de motif pour que les pharmaciens des autres régions palustres n'acceptent pas de même une réforme aussi bienfaisante pour les malheureux habitants de ces régions.

Nous avons rappelé plus haut que des décrets présidentiels ont autorisé les Gouverneurs généraux de Madagascar et de l'Indo-Chine à prendre, par voie d'arrêté, les dispositions nécessaires pour que les sels de quinine soient mis à la disposition de tous au plus bas prix possible. Il est évidemment désirable que nos autres colonies palustres profitent des mêmes avantages que Madagascar et l'Indo-Chine, et nous proposerons à la Société d'émettre un vœu dans ce sens.

En dehors de cette intervention nécessaire des pouvoirs publics, nous avons pensé qu'il serait utile de mettre à la disposition des habitants des régions palustres de la France et des Colonies, des préparations de quinine d'un emploi facile pour la prévention du paludisme, d'un prix modique et d'une marque connue, offrant toute garantie au point de vue de la pureté des produits.

Pour réaliser ce desideratum, nous nous sommes mis en rapport avec MM. Vaudin, président, et Crinon, secrétaire général de l'Association générale des Pharmaciens de France. Notre éminent Collègue, M. le professeur Guignard, directeur de l'Ecole de Pharmacie, membre de l'Institut, a bien voulu appuyer de sa haute autorité nos demandes, qui ont été transmises par M. Vaudin au Conseil d'administration de l'Association générale des Pharmaciens de France. Dans la séance du 14 janvier 1909, sur un rapport de M. Labussière, le Conseil a voté, à l'unanimité, la création d'une Société coopérative ayant pour but la vente à bon marché de la quinine (sels et préparations) en Corse, en Algérie et aux Colonies. Cette Société est aujourd'hui constituée et prête à fonctionner.

Nous remercions sincèrement MM. Guignard, Vaudin et Crinon de l'aimable empressement qu'ils ont mis à remplir nos vœux.

Sur la demande de votre Commission, la Société coopérative a adopté les préparations suivantes, qui paraissent bien appropriées à l'emploi préventif.

1° Pour les adultes. Comprimés non dragéifiés de chlorhydrate de quinine. Chaque comprimé contient 0 g. 25 de sel de quinine. 40 comprimés sont contenus dans un tube de verre résistant, muni d'une fermeture hermétique très simple.

Les comprimés dragéifiés coûtent plus cher que les comprimés ordinaires, ils ont été écartés pour ce motif, mais rien n'empêchera la Société coopérative de mettre, plus tard, en vente les deux espèces de comprimés, en laissant le choix au consommateur. On pourra aussi mettre en vente des comprimés de sulfate de quinine si ces comprimés peuvent être vendus à un prix notablement inférieur à celui des comprimés de chlorhydrate de quinine.

2° Pour les enfants. A. Des chocolatines au tannate de quinine. Chaque chocolatine se compose de deux pastilles et chaque pastille contient, en tannate de quinine, l'équivalent de 0 gr. 15 de quinine active. — B. Des flacons contenant du tannate de

quinine en poudre, avec une petite mesure permettant de doser ce médicament.

On sait, aujourd'hui, que les enfants, les enfants indigènes en particulier, jouent un très grand rôle dans la propagation du paludisme, attendu que la permanence des hématozoaires dans leur sang permet aux *Anopheles* de s'infecter facilement, il est donc important, au point de vue prophylactique, de faire prendre de la quinine aux enfants.

Le tannate de quinine, insoluble et par suite insipide, est facilement ingéré par les enfants qui refusent, au contraire, les préparations contenant des sels quiniques solubles, d'une amertume désagréable. De nombreuses expériences faites en Italie ont démontré, d'ailleurs, que le tannate de quinine, quoique insoluble dans l'eau, était absorbé dans le tube digestif ; l'absorption est moins rapide qu'avec les sels solubles, mais cela ne présente aucun inconvénient quand il s'agit, non du traitement, mais de la prévention du paludisme.

Les chocolatines sont acceptées avec plaisir par les enfants, mais elles sont, naturellement, d'un prix plus élevé que le tannate de quinine lui-même et il serait impossible de s'en servir couramment comme agent de la médication préventive chez les enfants indigènes. C'est pour cela que votre Commission a été d'avis de mettre aussi en vente des flacons de tannate de quinine en poudre. La poudre, dosée au moyen d'une petite cuiller jointe à chaque flacon, sera donnée aux enfants, dans un peu de miel ou dans du lait ; on pourra charger une même personne, dans chaque village indigène, de faire la distribution.

Les sels et préparations quiniques de la Société coopérative des Pharmaciens de France, seront vendus, non seulement dans les pharmacies, mais encore dans des dépôts qui seront établis sur un grand nombre de points, que les Gouverneurs des Colonies détermineront, après entente avec les Pharmaciens. Il paraît indiqué de confier aux Administrateurs de nos colonies le soin de la répartition des dépôts de quinine, notamment parmi les Instituteurs et dans les bureaux de Poste, dans les localités où il n'y a pas de Pharmaciens.

Les instructions suivantes figureront sur les récipients des sels ou préparations quiniques de la Société coopérative.

I. Comprimés de chlorhydrate de quinine.

La quinine ne guérit pas seulement la fièvre palustre, elle peut aussi la prévenir.

Comme moyen préventif, un adulte doit prendre chaque jour, pendant la saison insalubre, un comprimé représentant 0 g. 25 de chlorhydrate de quinine. Le comprimé sera pris, de préférence, au petit déjeuner. Lorsque, par suite de circonstances exceptionnelles : fatigues, voyages, sorties nocturnes, on est plus exposé que d'ordinaire à l'infection, il est indiqué de doubler la dose ; on prendra alors un comprimé le matin et un autre le soir.

Dans les régions intertropicales, là où les moustiques piquent en toute saison, il est sage de prendre la quinine toute l'année.

Quand des accès de fièvre se produisent, il faut consulter le médecin. En son absence, un adulte peut prendre 4 comprimés par jour, soit 1 g. de chlorhydrate de quinine, pendant 4 à 5 jours.

Pour les enfants au-dessous de 10 ans, on emploiera de préférence les chocolatines au tannate de quinine ou le tannate de quinine en poudre.

Les jeunes gens de 10 à 20 ans peuvent avaler les comprimés comme les adultes.

En Italie, on recommande aux adultes de prendre chaque jour, à titre préventif, 0 g. 40 de chlorhydrate de quinine. Cette dose nous semble trop forte, surtout pour des pays où l'emploi de la quinine doit être continué pendant la plus grande partie de l'année, sinon pendant toute l'année. De nombreux exemples démontrent, d'ailleurs, qu'on obtient d'excellents résultats avec la dose journalière de 0 g. 25, surtout si l'on a soin, comme nous le conseillons, de prendre 0 g. 50 quand, par suite de circonstances exceptionnelles, on s'est trouvé dans des conditions particulièrement favorables à l'infection.

II. Chocolatines au tannate de quinine. Préparation destinée aux jeunes enfants.

Chaque chocolatine enveloppée dans du papier d'étain se compose de deux pastilles contenant chacune 0 g. 15 de quinine active.

Comme moyen préventif de la fièvre palustre, on donnera pendant la saison insalubre :

1° Aux enfants au-dessous de 3 ans, une pastille (soit une demi-chocolatine) tous les deux jours ; pour les très jeunes enfants, on écrasera la pastille dans un peu de lait ;

2° Aux enfants âgés de 3 à 10 ans, une pastille (soit une demi-chocolatine) tous les jours.

Si des accès de fièvre se produisent, il faut consulter le médecin ; en son absence, on peut administrer des chocolatines en doublant les doses indiquées ci-dessus, pendant 4 à 5 jours.

Les jeunes gens de 10 à 20 ans peuvent prendre des comprimés de chlorhydrate de quinine, comme les adultes.

III. Poudre de tannate de quinine. Préparation destinée aux jeunes enfants.

La petite mesure, jointe au flacon, remplie au ras, contient 0 g. 60 de tannate de quinine correspondant à 0 g. 15 de quinine active.

Comme moyen préventif de la fièvre palustre, on donnera, pendant la saison insalubre.

1° Aux enfants au-dessous de 3 ans, une mesure de la poudre tous les deux jours ;

2° Aux enfants de 3 à 10 ans, une mesure tous les jours.

La poudre sera enrobée dans du miel ou mélangée à une cuillerée de lait.

Si des accès de fièvre se produisent, il faut consulter le médecin ; en son absence on peut administrer la poudre de tannate de quinine en doublant les doses indiquées ci-dessus, pendant 4 à 5 jours.

Comme conclusions de ce Rapport, votre Commission vous propose d'émettre le vœu suivant :

La Société de Pathologie exotique, considérant que l'emploi préventif de la quinine est une des mesures les plus efficaces que l'on puisse prendre dans la lutte contre le paludisme et qu'il importe, par conséquent, de mettre à la disposition des habitants de nos colonies palustres de la quinine de bonne qualité et au plus bas prix possible, gratuitement même pour les indigents,

Emet le vœu que les Gouverneurs de toutes nos Colonies soient autorisés, comme l'ont été les Gouverneurs généraux de Madagascar et de l'Indo-Chine, à prendre, par voie d'arrêté, les dispositions nécessaires pour que les sels de quinine soient mis à la disposition de tous, au plus bas prix possible.

Ce vœu mis aux voix est adopté à l'unanimité ; il sera transmis à M. le Ministre des Colonies.

COMMUNICATIONS

Sur les conditions de formation des corps en anneau du sang

Par C. NICOLLE et L. MANCEAUX.

Les corps en anneau, décrits pour la première fois par MM. Edm. et Et. Sergent (1) dans le sang des paludéens cachectiques, ont été retrouvés depuis chez des malades atteints ou non de paludisme et chez certains animaux [C. Nicolle et C. Comte (2), Stephens et Christophers (3), Mesnil (4), Laveran (5), Billet (6)]. Il est cependant remarquable que la liste des auteurs qui en ont constaté la présence ne soit pas plus longue, car ces corps sont d'observation banale.

L'un de nous, dans une note en collaboration avec C. Comte (7), avait émis l'opinion que la formation des corps en anneau était due au traumatisme exercé par une pression brutale sur des globules anémiques et il en avait fourni la preuve en rapportant un cas dans lequel sur plusieurs lames de sang provenant d'une même prise, le coin d'une lame montrait des corps en anneau très fréquents alors que les autres préparations et le reste de la même lame n'en présentaient que d'exceptionnels ou pas.

Cette opinion, combattue par MM. Sergent (8), a reçu l'appui de la haute autorité de M. Laveran qui, dans la séance du 8 avril 1908, de la Société de pathologie exotique, a émis, au sujet de l'origine de ces corps, une opinion à peu près semblable à la nôtre.

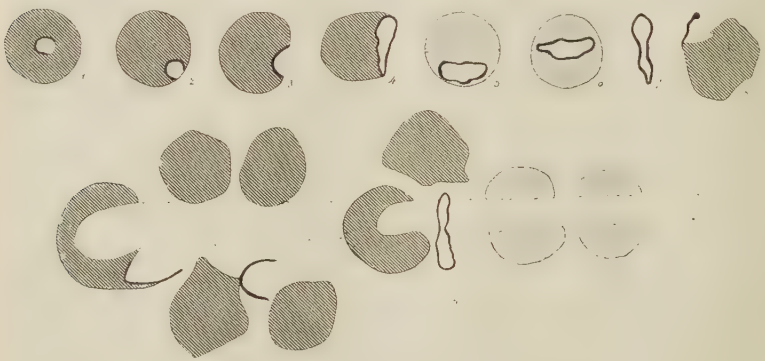
(1) *Soc. de Biologie*, 14 janvier 1905, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1905, pp. 137-139.
(2) *Société de Biologie*, 6 mai 1905.
(3) et (4). Cités par MM. Sergent, *Annales de l'Inst. Past.*, 1906, p. 245.
(5) et (6). *Société de Pathologie exotique*, 8 avril 1908.
(7) *Loc. cit.*
(8) *Société de Biologie*, 29 juillet 1905.

Si nous revenons aujourd'hui sur cette question, c'est pour affirmer avec plus de force l'hypothèse émise par l'un de nous et défendue par M. Laveran.

Nous rencontrons très fréquemment les corps en anneau sur les préparations de sang humain ou animal que nous examinons. Ces corps, en général exceptionnels, se trouvent, par contre, quelquefois en nombre inouï sur certaines préparations ou sur certaines parties d'une même préparation. On ne les voit en abondance que là où une pression exagérée se traduit par la raréfaction des globules et leur déformation.

Mais le traumatisme, cause déterminante du phénomène, n'en est pas la seule condition. Il faut, pour que l'anneau se produise aux dépens de l'hématie, un état de fragilité particulier de celle-ci. Cet état peut être réalisé, soit par une infection anémiante, telle que le paludisme, soit par un accident d'hémolyse survenu au cours de la manipulation. On réalise artificiellement cet état en retardant la dessiccation du sang par la vapeur de la respiration.

Fragilité globulaire et traumatisme brutal sont donc les conditions nécessaires et suffisantes de la production du phénomène.



Les figures ci-jointes permettent de suivre la formation des anneaux. Sous l'influence du traumatisme opératoire, une déchirure se produit en un point de la membrane d'enveloppe du globule ; le frottement brutal se poursuivant, les lèvres de la déchirure s'écartent et se renversent, enserrant parfois la masse protoplasmique à la façon d'un anneau de caoutchouc. Le degré extrême du phénomène est la séparation de l'anneau consécutive à son renversement en doigt de gant, qu'accompagne ordinairement une nouvelle déchirure de la membrane d'enveloppe symétrique de

la première. On reconnaît souvent la présence, à côté des anneaux, de la masse protoplasmique représentant le corps du globule dont ils sont issus.

Il est à remarquer que la membrane qui constitue l'anneau est irrégulière et comme plissée et, qu'à côté d'anneaux complets, il se forme souvent de simples déchirures de la membrane d'enveloppe du globule sous forme de lanières adhérentes encore ou non au protoplasma. (Voir les figures.)

Ces considérations permettent de comprendre pourquoi les corps en anneau ne sont nullement spécifiques.

Nous les avons rencontrés sur les préparations les plus diverses: sang de paludéens cachectiques, non cachectiques, convalescents ou guéris, sang d'enfants atteints de Kala-Azar, sang de l'un de nous indemne de tout paludisme ou maladie anémiante, sang de rat, de cobaye, de chauve-souris atteints ou non d'infections diverses. Le cas auquel nous avons emprunté les figures qui accompagnent cette note est celui d'un cobaye inoculé sans succès avec la pulpe splénique d'un gondi infecté de toxoplasmose.

La durée de l'immunité conférée par la variolisation vis-à-vis de la vaccine

Par H. GROS.

Depuis deux ans j'ai vacciné un grand nombre d'indigènes algériens, variolés antérieurement. Je rappelle dans quelles conditions la variolisation est pratiquée chez les musulmans d'Algérie. Dès qu'un cas de variole apparaît dans une tribu, tous les enfants, et seulement les enfants, qui n'ont pas été variolisés antérieurement, sont soumis à cette opération. La variolisation est pratiquée au lit du malade. L'opérateur pratique d'abord une profonde incision à la racine du pouce, au milieu du repli cutané, qui réunit le pouce à l'index. Il trempe ensuite son couteau dans le liquide d'une pustule et l'essuie dans la plaie. On ne choisit pas le malade. Le pus est aussi bien recueilli sur une variole bénigne que sur une variole grave. En général, la variolisation est suivie de l'apparition d'une éruption de pustules très discrètes

et très peu nombreuses, siégeant surtout aux mains et à la face. Les épidémies de variole sont assez fréquentes dans les tribus. Il en résulte qu'autrefois, vers la dixième année, tous les enfants avaient été variolisés.

Il est impossible de savoir exactement d'un indigène vers quel âge cette opération a été pratiquée chez lui. On peut prendre pour moyenne la cinquième année. D'autre part, je n'ai pu contrôler exactement les résultats d'une vaccination ultérieure que, chez dix indigènes pris au hasard. Je sais toutefois, d'une façon très certaine, qu'au delà d'un certain âge, la vaccine a donné, chez les individus précédemment variolisés, de très nombreux succès.

Les sujets chez lesquels le résultat a été positif avaient environ 28, 30, 42, 45, 30, 42, 28 et 35 ans. Les sujets chez lesquels le résultat a été négatif avaient 30 et 40 ans. Ainsi, sur dix sujets âgés de plus de 25 ans, huit fois la vaccine a été suivie de succès et deux fois d'insuccès. Chez les sujets âgés de moins de vingt-cinq ans, il est de règle que la vaccine soit suivie d'insuccès.

Il m'a paru que la variolisation, dans ses conditions ordinaires, c'est-à-dire suivie d'une variole discrète, ne conférait qu'une immunité temporaire d'une durée moyenne qu'on pouvait évaluer approximativement à vingt-cinq ans.

Les indigènes ne croient guère aux récidives de la variole, ou plutôt ils croient que l'âge adulte ou la vieillesse confèrent, même sans variolisation préalable une certaine immunité vis-à-vis de la variole. Par contre, ils connaissent sa prédilection pour les femmes enceintes et sa gravité toute particulière chez celles-ci. Cependant les décès par variole chez les vieillards ou chez les adultes sont loin d'être rares. Quoi qu'en pensent les musulmans, il s'agit bien certainement, dans la plupart des cas, de gens variolisés dans le jeune âge.

Dans presque tous les cas que j'ai pu contrôler, il s'agissait d'une variole régulière à peine modifiée dans son évolution par la variolisation antérieure.

Une conclusion pratique découle de ce qui précède. Les individus, variolisés dans le jeune âge, ne sont, comme les individus vaccinés, que temporairement à l'abri de la variole et doivent être soumis à la vaccination obligatoire à un âge qui, cependant, doit être plus avancé que pour la revaccination. D'une manière empirique, on peut fixer cet âge à 30 ans.

M. Gauducheau. — M. Gros évalue à 25 ans environ la durée

de l'immunité conférée par la variolisation chez les Arabes. En ce qui concerne tout au moins les Annamites du Tonkin, la durée de l'immunité consécutive à la variole spontanée ne dépasse pas une dizaine d'années généralement. Il semble bien que, pour les Annamites, il n'y ait pas lieu d'établir une différence entre les individus variolés, variolisés ou vaccinés, au point de vue de l'époque de la revaccination.

Pénétration du Spirille de la fièvre récurrente à travers les téguments et les muqueuses intacts

Par L. NATTAN-LARRIER.

On sait qu'il n'est pas très rare de voir des cas de fièvre récurrente se développer chez les travailleurs qui poursuivent, dans les laboratoires, des recherches sur les spirilles pathogènes (sp. d'Obermeyer, sp. de la Tick-fever, etc.). Dans la plupart de ces observations, on a pu établir que l'infection s'était produite sans qu'il existât aucune solution de continuité des téguments. On a donc été conduit à admettre que les Spirilles peuvent pénétrer dans l'organisme, alors que la peau ou les muqueuses, qui entrent en contact avec le liquide infectant, conservent toute leur intégrité. Les recherches que nous publions aujourd'hui, semblent ajouter à celles de Manteuffel et de Mayer pour démontrer l'exactitude de cette hypothèse.

Nos expériences ont été pratiquées à l'aide du Spirille de la fièvre récurrente russe, et l'animal, dont nous avons fait choix, a été le rat blanc.

*
* *

I. A) *Pénétration à travers la peau.*

Dans une première série de recherches, l'animal était épilé sur une surface de 1 cm² ; on laissait tomber sur la peau ainsi dénudée 4 gouttes de sang infecté défibriné, et l'on étalait le liquide sans pratiquer aucun traumatisme. La peau de l'animal était essuyée à l'aide d'un tampon d'ouate, après 20 m. ; deux expériences ont donné deux résultats positifs.

Pour éviter la lésion que pourrait provoquer l'épilation, dans deux nouvelles expériences, nous nous sommes contentés de couper les poils avec soin, à 1 mm. environ de la peau, et nous avons laissé tomber, sur la zone ainsi limitée, 4 gouttes de sang infecté défibriné ; dix minutes plus

tard, nous ajoutions encore au même point 4 gouttes de sang défibriné, et nous interrompions enfin l'expérience, après 20 m., le sang avait été étalé à l'aide d'une baguette de verre, enveloppée d'ouate : deux expériences ont donné deux résultats positifs.

Chez trois autres animaux, après avoir coupé les poils, nous dégraissons rapidement la surface cutanée à l'aide d'un petit tampon d'ouate imbibé d'éther : le sang s'étale alors de lui-même, sans que l'on ait besoin de recourir au tampon d'ouate. Trois expériences, conduites, sauf cette variante, de la même façon que les deux précédentes, donnent trois résultats positifs.

Pour éviter même toute chance de blesser la peau en coupant les poils, nous nous contentons de les écarter en lavant les téguments de l'animal à l'éther ou à l'eau savonneuse, puis à l'eau physiologique : deux expériences, faites en suivant cette technique, donnent encore deux résultats positifs.

Ces résultats positifs avaient toujours été obtenus lorsque le sang infecté entrait en contact avec les téguments fins et richement vascularisés de la paroi antérieure de l'abdomen. Lorsque, dans une autre série d'expériences, le sang fut placé en des points où la peau de l'animal est plus épaisse, les résultats furent, au contraire, toujours négatifs : *a*) dans sept cas, nous avons fixé le rat sur un appareil à contention et nous avons laissé tremper pendant 20 m. une partie de la queue, lavée préalablement à l'éther ou au savon, dans un petit tube contenant du sang infecté défibriné. Les sept animaux, quatre adultes et trois petits, sont restés indemnes de toute spirillose ; *b*) dans cinq cas, nous avons laissé tomber quelques gouttes de sang infecté sur la surface glabre du pavillon de l'oreille d'un rat ; les cinq expériences ont donné des résultats négatifs.

En résumé, les Spirilles de la fièvre récurrente peuvent traverser les téguments cutanés du rat blanc ; mais cette pénétration ne semble se faire qu'aux régions où la peau est fine, elle ne se réalise ni à la surface de la queue, ni à la surface interne du pavillon de l'oreille.

B) *Pénétration à travers les muqueuses.*

I. *Voies digestives.* — On laisse tomber dans la *cavité buccale* d'un rat 3 à 8 gouttes de sang infecté défibriné ; seize expériences donnent seize résultats positifs. On introduit avec grand soin, à l'aide d'une pipette mousse de 2 mm. $\frac{1}{2}$ de diamètre, 4 gouttes de sang infecté dans *l'ampoule rectale* d'un rat : quatorze expériences donnent quatorze résultats positifs.

II. *Muqueuse génitale.* — On introduit avec précaution, à l'aide d'une pipette mousse, quelques gouttes de sang infecté dans la *cavité vaginale* d'un rat femelle ; douze expériences donnent douze résultats positifs. On fait saillir hors du fourreau la *verge* d'un rat et on laisse tomber à la surface du pénis une goutte de sang infecté défibriné : cinq expériences donnent trois résultats positifs.

III. *Conjonctive.* — On maintient ouvert l'œil d'un rat, on laisse tomber à la surface de la conjonctive une goutte de sang infecté défibriné, on ferme la paupière, et l'on enlève, à l'aide d'un tampon d'ouate, l'excès de liquide ; huit expériences donnent huit résultats positifs.

En résumé, la pénétration des Spirilles a pu constamment se faire au travers des muqueuses buccales, rectales, vaginales, ainsi qu'à travers la conjonctive. La pénétration à travers la muqueuse

de la verge ne s'est réalisée que dans trois expériences sur cinq, en raison, sans doute, de la présence d'un enduit sébacé à la surface du pénis.

*
* *

II. *Nous avons cherché à savoir avec quelle rapidité les Spirilles traversent la peau et les muqueuses pour apparaître dans le sang.* Nous y sommes parvenus en contaminant par la peau ou les muqueuses des séries de six animaux, dont l'un était conservé comme témoin, tandis que les cinq autres étaient tués après 4, 6, 24, 48 heures; le sang de ces rats était alors inoculé en totalité, sans défibrinisation, dans le péritoine d'un nouvel animal.

Le tableau suivant résume nos expériences:

Mode de contamination	Nombre d'anim.	Résultat après 4 h.	Résultat après 6 h	Résultat apr. 24 h.	Résultat apr. 48 h.	Résultats des témoins
Peau	4	o	o	+	. . . . .	+
Muqueuse buccale. . .	8	+	+ et o	++	+	++
Muqueuse rectale . . .	11	+	+ et o	++	+	+++++
Muqueuse vaginale . .	7	+	+	++	+	++
Conjonctive.	4	+	+	+	. . . . .	+

La pénétration à travers les muqueuses peut donc se trouver réalisée en quelques heures, tandis que la peau serait traversée moins rapidement.

III. *L'évolution des Spirilloses consécutives aux modes de contamination que nous venons de décrire nous a paru présenter quelques caractères spéciaux.*

a) La *période d'incubation* de la maladie est plus longue, et elle varie suivant les points de pénétration des Spirilles.

Pour le *vagin*, le délai le plus court avant que les spirilles ne fussent trouvés aisément dans le sang a été de 3 jours, le plus long de 5 jours et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour le *rectum*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 5 jours et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour la *muqueuse buccale*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 4 jours, et la durée moyenne a été de 3 jours.

Pour la *conjonctive*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 6 jours et la durée moyenne de 4 jours.

Pour la *muqueuse génitale* du mâle, le délai le plus court a été de 4 jours, le plus long de 6 jours et la durée moyenne de 4 jours.

Pour la *peau*, le délai le plus court a été de 3 jours, le plus long de 7 jours et la durée moyenne de 5 jours.

b) Les Spirilloses expérimentales de ce type ont déterminé une *faible mortalité* : c'est ainsi que 43 rats, contaminés par la peau ou les muqueuses, n'ont donné que 14 morts, tandis que 9 témoins, inoculés aux mêmes doses dans le péritoine, ont fourni 6 décès.

c) La *durée* de la maladie — comptée depuis le jour où les Spirilles apparaissent dans le sang jusqu'à ce qu'ils en disparaissent définitivement — a toujours été plus longue chez nos rats que chez leurs témoins. Les crises, et en particulier la première, ont été moins nettes chez nos animaux ; les *rechutes,* souvent au nombre de 3 ou 4, mais parfois aussi de plus de 6, ont été plus longues ; il en est résulté que la spirillose a pris quelquefois une sorte de forme continue. Par contre, les Spirilles se sont toujours présentés en moindre quantité dans le sang de nos animaux que dans celui des témoins.

Il nous a semblé que ces diverses particularités devaient être en relation avec le petit nombre des Spirilles qui parvenaient à franchir les téguments et les muqueuses. Nous avons obtenu, en effet, une évolution analogue de la maladie, sur les rats auxquels nous avions inoculé une *très faible dose* de virus dans le *péritoine,* un centième de goutte de sang, par exemple. Il en a été de même des animaux, qui avaient reçu dans le péritoine le sang de nos rats contaminés, par la peau ou les muqueuses, depuis 4, 6, 24, 48 heures. Dans ce groupe, 18 inoculations dans le péritoine n'ont donné que 3 morts. Lorsque le passage du sang était fait au bout de 3 ou de 6 heures, c'est-à-dire au moment où peu de Spirilles avaient encore pénétré dans le sang, l'incubation a été de plus de 4 jours ; lorsque le passage était fait après 24 heures, l'incubation n'était plus que de 3 jours. Pour les passages effectués après 48 heures, l'incubation se réduisait à 2 jours. La spirillose, chez les animaux de second passage, a toujours, de même, affecté un type spécial : atténuation des crises, grand nombre et longue durée des rechutes, intensité moyenne de l'infection, tels en étaient les caractères principaux.

*

* *

En résumé, nos recherches démontrent que les Spirilles de la fièvre récurrente peuvent traverser facilement et rapidement les téguments cutanés du rat blanc, alors même que l'intégrité de la peau est certaine. Mais, cette effraction ne se réalise qu'aux points où la peau est fine et richement vascularisée. La péné-

tration à travers les muqueuses et la conjonctive se fait très aisément, la muqueuse génitale mâle semble seule présenter une défense plus efficace.

La spirillose expérimentale qui succède à la contamination de la peau ou des muqueuses, prend le type d'une infection atténuée, sans doute en raison du petit nombre des Spirilles qui parviennent à pénétrer dans le sang de l'animal.

(*Travail du Laboratoire de* M. Metchnikoff.)

M. Marchoux. — Comme confirmation des expériences de M. Nattan-Larrier, je puis apporter certains faits du même ordre, que j'ai observés au sujet de la peste aviaire. Cette maladie, causée par un microbe invisible, tue les poules en 48 heures. J'ai constaté qu'on pouvait infecter facilement les animaux en déposant une gouttelette de sérum virulent, soit dans le cloaque, soit dans le bec, soit sur la conjonctive. En revanche, la pénétration par la peau ne se produit pas si le sérum est appliqué à l'aide d'un bourdonnet de coton, déposé sur le revêtement cutané, doucement et sans produire aucun traumatisme. L'arrachement d'une plume, un léger grattage avec un instrument mousse, grattage qui ne détache que la couche cornée de l'épiderme, un simple savonnage, suffisent à permettre le passage du virus. Contrairement à ce qui se passe pour la spirillose, la voie de pénétration n'exerce aucune influence sur la durée de l'incubation, ni sur la gravité de la maladie. Tout animal infecté meurt en 48 h., comme s'il avait reçu le virus sous la peau.

M. Brumpt. — Les rats et les souris sont des animaux de laboratoire dont la peau présente une très grande minceur, qu'il est impossible de comparer à celle de l'homme. Pour pouvoir conclure d'expériences faites sur les animaux, à la possibilité d'infection de l'homme par ce processus, il faudrait opérer sur le singe, dont la peau est cependant beaucoup plus mince que celle de l'homme.

Quant à la moins grande virulence de la maladie ainsi acquise par les rats, je crois aussi qu'elle est due à la petite dose de virus ayant pénétré. A Paris, j'ai observé que, dans les Spirilloses d'oiseaux ou de mammifères, les inoculations amenaient souvent la mort des animaux, alors que les infections par piqûres d'*Argas* ou d'*Ornithodorus* causaient seulement des maladies passa-

gères, sans doute à cause de la petite quantité de virus qu'injectent ces acariens.

M. Marchoux. — Je ne crois pas qu'on puisse admettre sans contrôle l'interprétation donnée par M. Brumpt, de ses expériences. Dans les pays où existe la spirillose des poules, l'infection, transmise par les argas, est fréquemment mortelle, l'injection de sang virulent est, au contraire, beaucoup moins sévère. Il n'est pas besoin, pour qu'une poule meure, qu'elle soit piquée par un grand nombre d'acariens, une douzaine suffit à donner une maladie mortelle. Je pense que la qualité du virus, son origine, sa virulence, jouent, dans la transmission de la spirillose par les argas, un rôle plus grand que la quantité inoculée.

M. Brumpt. — Il est certain que dans les régions où les Spirilloses existent à l'état spontané, il y a une grande mortalité par cette maladie. Mais en France, les animaux semblent plus résistants ou bien les virus s'atténuent. En tous cas, il est bien certain que les *Argas* donnent une infection légère, quand au contraire on tue les animaux en leur injectant 2 ou 3 cm^3 de sang virulent.

M. Marchoux. — Je ne conteste pas les faits exposés par M. Brumpt, mais je crois qu'il conviendrait de leur chercher une autre interprétation.

M. Mesnil. — Les intéressantes expériences de M. Nattan-Larrier prouvent, d'une façon manifeste, qu'il y a une différence importante dans la facilité de pénétration, à travers la peau et les muqueuses, des Spirochètes et des Trypanosomes. Même dans le cas de la Dourine, la pénétration par les muqueuses ne réussit pas toujours. Ainsi, dans les expériences que j'ai faites avec MM. Sergent, sur la pénétration du *T. equiperdum*, par la muqueuse génitale du lapin, nous n'avons eu que 4 résultats positifs sur 8. Cela peut tenir à l'espèce animale, suivant la remarque de M. Brumpt. Mais je dois dire que nos essais d'infection par la muqueuse conjonctivale de la souris ont été négatifs.

Avec les autres Trypan., nos essais d'infection par les muqueuses génitales ont été négatifs. Cela a été le cas avec le Trypan. du Debab des Sergent (2); cela a été aussi le cas avec le

(1) Voir *in* Sergent, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XX, 1906, p. 681.
(2) Voir *loco citato*.

Trypan. gambiense, avec lequel nous avions, M. Brimont et moi, à la suite des vues de Koch sur la transmission de la maladie du sommeil par le coït, essayé d'infecter des lapins par la muqueuse génitale.

Deux cas de Pian en Colombie

Par Emilio ROBLEDO.

Le 19 février 1907, se présenta à ma consultation le nommé Michel Gomez, originaire d'Amalfi, célibataire, âgé de 25 ans et mineur de profession.

A première vue, je fus surpris par les éruptions qu'il présentait à la figure, je l'envoyai à l'hôpital où je pus obtenir les renseignements suivants : Le patient n'accusait aucune affection vénérienne, il n'a jamais eu de chancre. Sans cause appréciable, il commença à sentir des frissons et fut pris de courbature générale. Presque aussitôt apparut sur sa figure un bouton qui augmenta peu à peu. De nouveaux boutons apparurent surtout autour des lèvres, au front et aux joues. Plus tard, l'éruption s'étendit aux bras et aux jambes.

Sur les muqueuses, le malade n'a rien eu, et il ne manifeste aucune douleur profonde, ni aucune affection des organes externes. Il n'y a pas d'engorgement ganglionnaire aux aines, ni au cou. Les boutons observés étaient saillants, d'apparence papillomateuse et semblables, surtout ceux qui étaient mûrs, à des framboises.

Je fis l'examen microscopique du produit de plusieurs boutons, et n'y trouvai rien d'important. Néanmoins, je qualifiai cette maladie de *Frambœsia tropica*.

Le traitement ioduré et mercuriel fit disparaître rapidement tous ces phénomènes. Je photographiai le malade et j'attendis qu'il se présentât un nouveau cas pour confirmer mes doutes.

L'occasion se fit attendre ; cela s'explique, si l'on tient compte que j'exerce dans une ville d'altitude, où les cas sont plus rares que dans les vallées.

Le 17 janvier 1909, se présenta à ma consultation, à l'hôpital, un jeune homme âgé de 15 ans, originaire d'Apia, agriculteur

Son père était mort de variole, sa mère est encore vivante et en bonne santé. Il a six sœurs très bien portantes également.

Cet individu n'a pas encore eu de relations sexuelles et n'a présenté aucun symptôme d'infection vénérienne. Il y a environ un an qu'il commença à souffrir d'une ulcération de la jambe gauche d'origine uncinariasique.

Il y a 5 mois qu'il se rendit dans le Choco, et au bout de 15 à 20 jours de séjour dans cette région, il sentit des frissons, de la fièvre et un malaise général. Peu après, lui sortit un bouton, comme un furoncle, au front, vers la racine des cheveux Bientôt il en vit apparaître plusieurs autres à la figure, surtout autour de la bouche et des narines. Plus tard, il en vint sur les bras et les jambes, et autour de l'anus. Quand il se présenta à ma visite, les boutons, spécialement ceux de la figure, avaient l'apparence de véritables papillomes. Je qualifiai de *mama pian* (*yaws mother* des auteurs anglais) la première manifestation qui s'était montrée. Sur la muqueuse des lèvres, on trouvait aussi un petit élément pianique.

Le 18, le malade avait de la fièvre, de la céphalalgie et du malaise. J'examinai son sang et j'y trouvai le spirochète de la fièvre récurrente. Il avait été piqué par les *chinches* (*Argas americanus*) dans la nuit du 19. La fièvre spiroquétale dura jusqu'au 21 au soir. Dans la nuit, se produisit la défervescence et la fièvre ne reparut plus.

J'examinai encore la sérosité de plusieurs papillomes, et je ne rencontrai rien de parasitaire, mais dans le produit d'un bouton ulcéré je rencontrai, en plus de cocci banaux, des éléments spirillaires très minces (*Spirochaeta pallidula*)

En conséquence, je diagnostiquai *Framboesia tropica* chez un individu atteint d'anémie tropicale (tun-tun en Antioquia-Colombia), et de fièvre récurrente.

Traité par le thymol, il rendit près de sept cents exemplaires d'*Uncinaria americana* et deux *Trichocephalus dispar*.

Les éléments pianiques disparurent rapidement avec le traitement ioduré, sans laisser après eux aucune altération de l'épiderme.

Des deux observations ci-dessus, je crois pouvoir déduire les conclusions suivantes :

1° Le pian existe en Colombie ;

2° Jusqu'à ce jour on l'a confondu avec la syphilis ;

3° Vulgairement, on désigne cette manifestation sous le nom de bubas.

Sur une culture amibienne

Par A. GAUDUCHEAU.

J'ai décrit précédemment (1) un protozoaire provenant d'un intestin humain dysentérique et se présentant en culture sous la forme d'une amibe.

Avant de poursuivre l'étude des caractères de ce parasite, il m'a paru bon de préciser les particularités de la technique dont je me suis servi et des conditions du développement des cultures.

Je cultive cette espèce depuis environ quatre ans, lui ayant fait subir un très grand nombre de repiquages sur gélose en présence du bacille du typhus des rats.

La culture mixte pure étant habituée aux milieux fortement nutritifs, j'emploie la gélose à 2 % dans du bouillon peptoné à 1 %, en tubes inclinés pour les passages de la souche et la conservation de sa pureté et en boîtes de PETRI pour l'observation directe sous le microscope.

Des nombreux milieux essayés, la gélose et la pomme de terre ont donné les meilleurs résultats. Des tubes de macaroni cuits au bouillon dans l'autoclave sont aussi de bons supports pour le développement du protozoaire. Les milieux liquides conviennent moins bien. Les mélanges visqueux sont assez bons, mais en couches minces seulement. Une gélose mélangée d'un peu de sang, puis convenablement étendue et disposée pour avoir une apparence glaireuse, m'a donné des cultures abondantes au 2e jour, mais paraissant éphémères.

L'association bactérienne est la condition d'importance primordiale, comme l'ont, d'ailleurs, remarqué tous les auteurs des récents travaux sur les amibes.

J'ai essayé plusieurs espèces de bactéries, des levures, des moisissures et des globules rouges.

(1) *Gaz. hebd. des sciences médicales*, Bordeaux, 1907. *C. r. de la Soc. de biologie*, 21 mars 1908.

Diverses espèces du groupe typhique m'ont paru excellentes. Le vibrion du choléra convient également. Un bacille immobile et polymorphe, ayant les principaux caractères de culture du groupe *Pasteurella,* isolé d'un abcès du foie hémorragique de l'homme, constitue une très bonne association. Quatre staphylocoques provenant: deux du vaccin de bufflon, un des eaux et un du sang du cœur d'une pintade, furent médiocres.

Enfin, deux espèces sporulées du groupe *mesentericus,* provenant l'une des vidanges et l'autre du papier indigène de Hanoï, se montrèrent nettement défavorables. Dans ce dernier cas, en effet, bien qu'on puisse facilement constater l'englobement des spores par les amibes, j'ai vu que la digestion de ces éléments était très laborieuse, qu'il en résultait une vacuolisation de la cellule et que la culture dépérissait rapidement. J'indiquerai, à ce propos, la possibilité d'une bactériothérapie rationnelle de l'amibiase à l'aide d'espèces empêchantes. L'existence de bactéries empêchantes dans les fèces ou simplement la prédominance d'espèces peu favorables expliquent sans doute beaucoup d'échecs d'expérimentation ou de culture.

La multiplication des amibes est, en effet, étroitement conditionnée par l'état du milieu bactérien, non seulement par la nature de la bactérie, mais aussi par son âge et par sa force de végétation.

Dans le but d'obtenir le cycle évolutif complet du protozoaire, j'ai pensé d'abord à modifier le substratum nutritif inanimé des cultures, mais contrairement à ce qui se passe pour les microorganismes des fermentations, qui sont capables de digérer directement les substances alimentaires, les amibes ne sont influencées par la nature du substratum nutritif qu'indirectement, c'est-à-dire par l'intermédiaire des bactéries. J'ai donc renoncé à chercher des aliments minéraux ou organiques plus ou moins favorables à la nutrition de ces parasites et j'ai vu qu'il fallait principalement pourvoir à la végétation bactérienne pour actionner la croissance des amibes. Les bactéries préparent l'aliment que les amibes utilisent. Il y a, au point de vue physiologique, les mêmes relations entre l'amibe et la colonie bactérienne favorable, qu'entre un parasite endocellulaire et sa cellule hôte. La coccidie, par exemple, assiste dans la cellule épithéliale où elle s'est fixée, à l'assimilation des substances albuminoïdes ou autres, absorbées par cette cellule, et s'incorpore lesdites substances au point de dislocation moléculaire qui lui convient. C'est un travail digestif

de même ordre qui est effectué par les bactéries au profit des amibes, puisque ni les extraits, ni les corps bactériens vieux ou chauffés ne peuvent assurer la nutrition des amibes au moins dans les conditions de l'expérimentation actuelle. Il est nécessaire que la culture bactérienne soit vivante et il est bon qu'elle soit jeune, pour que la culture amibienne soit riche. Néanmoins, il faut tenir un certain équilibre entre les deux êtres. Ainsi, à 36°, sur gélose nutritive, le développement de *Bacillus typhi murium* est intense, mais la semence amibienne ne pousse pas, se trouvant étouffée par la végétation des bactéries; par contre, elle résiste mieux si le milieu est moins riche en matériaux nutritifs, toutes choses étant égales d'autres parts. Cet exemple de concurrence vitale justifie bien également l'attribution à l'amibe du rôle parasitaire et à la bactérie celui d'un hôte vivant. Il faudra seulement remarquer, à titre de considération, d'ailleurs secondaire, que l'hôte est contenu dans le parasite.

C'est à la température de 28° que l'on observe les végétations les plus abondantes, le milieu étant de la gélose nutritive. Cette gélose doit être coulée en boîte de Petri, sous assez forte épaisseur, car les couches trop minces ont tendance à se dessécher et donnent des végétations moins riches. La gelée étant bien solidifiée, on ensemence toute sa surface avec le bacille choisi. On emploiera l'Eberth ou le Danysz si l'on veut étudier les corps spirillaires pour la production desquels la présence d'espèces ciliées est nécessaire. Puis on dépose la semence amibienne en un point quelconque. Après 24 heures, on note que la boîte est entièrement recouverte par un épais enduit bactérien, et ce n'est que le 2e jour que la colonie amibienne fait son apparition sous forme d'un petit cercle où la surface de la gélose paraît nettoyée, privée de sa culture bacillaire. Ce cercle s'étend peu à peu à toute la boîte. L'amibe fait, en effet, place nette en se développant; elle détruit peu à peu la totalité des bactéries ou à peu près. Macroscopiquement, il ne reste plus rien de la couche bactérienne après le passage de la colonie des protozoaires, si ce n'est un léger dépoli de la surface et quelques petits amas cristallins. Il faut, pour cela, que la gélose soit toujours humide, sans toutefois qu'il y ait un excès d'eau à sa surface, car les amibes ne doivent pas être submergées. Cette condition, assez délicate à réaliser, est indispensable; un commencement de dessiccation par évaporation est défavorable aux amibes et la présence de liquide en surface exagère la végétation bactérienne aux dépens des rhizopodes qui ne phagocytent que

difficilement les bactéries libres dans l'eau, mais s'incorporent aisément, au contraire, celles qui sont accolées à la surface du milieu et sur lesquelles elles peuvent se rouler par le mouvement spécial de leur ectoplasme.

Sur les boîtes ainsi traitées, on ajoute pour l'étude, les levures, les globules rouges ou les espèces bactériennes spéciales dont on veut observer soit l'englobement, soit les effets. On verra de la sorte les modifications morphologiques (éléments hyalins, granuleux, spores, kystes, etc.) qui peuvent résulter de la diverstié des associations.

Lorsqu'on porte une semence pure mixte amibe-Danysz au bas d'une strie d'une bactérie peu favorable ou plus exactement indifférente, on observe que la bactériolyse se poursuit dans la strie bactérienne, mais ne tarde pas à s'arrêter à 2 ou 3 centimètres du point de départ. Il semble que l'amibe n'a progressé à travers la culture de la nouvelle bactérie qu'autant qu'elle a pu entraîner son associée primitive. Ainsi, l'amibe s'incorpore facilement le staphylocoque, mais à la condition que le bacille primitif favorable soit présent.

De même, si, après avoir recouvert de sang de bufflon le fond d'une boîte de gélose, je dépose au centre la semence pure mixte, je remarque que l'hématophagie se produit complètement et parfaitement autour de ce centre, mais s'arrête brusquement après quelques centimètres : le phénomène se voit nettement à l'œil nu. Dans ce cas encore, il semble bien que l'hémolyse n'a pu être effectuée par l'amibe que grâce à l'aide de sa bactérie associée.

La culture en couches minces de sérum liquide de bufflon m'a donné de belles figures hyalines et des divisions multiples très nombreuses et régulières : ces couches doivent être disposées sur lame en chambre humide et chaude.

On peut regarder directement les boîtes sous le microscope ou faire des préparations colorées des cultures. Je fais celles-ci par une technique spéciale, qui résulte de cette observation, que les amibes se contractent lorsqu'on les prélève suivant la technique bactériologique ordinaire et que la reprise de leurs mouvements dans l'eau où on les transporte n'a lieu qu'après plusieurs minutes. De plus les corps spirillaires se désagrègent dans l'eau et enfin les divisions, pour être bien conservées dans leurs rapports, doivent être décalquées.

Pour faire ce que l'on pourrait appeler un décalque étalé sur lame d'une culture de boîte de Petri, on découpe un petit cube

dans la gelée, au point choisi et on dépose sa face chargée sur le porte-objet, puis tout en maintenant le contact, on fait glisser le cube de gélose vers l'extrémité du porte-objet: il en résulte un décalque étalé, préparation dans laquelle on a l'avantage d'avoir des rapports bien conservés et des épaisseurs variables et régulièrement décroissantes depuis l'origine jusqu'au bout du frottis.

La fixation peut être faite en place aux vapeurs osmiques, à l'alcool ou au sublimé.

Pour obtenir des types bien mobiles, avec ectoplasme en forme de large rideau ondulant, je dilue la culture dans une goutte d'eau ordinaire et prends la précaution d'attendre une dizaine de minutes avant de fixer, pour laisser aux protozoaires le temps de se mettre en mouvement. C'est à ce moment que les amibes rejettent leurs corps spirillaires lorsqu'elles en contiennent. Pour démontrer cette éjection, je fixe pendant une demi-heure aux vapeurs osmiques, dessèche et colore fortement à l'aide d'un mordant tannique et du violet de gentiane, le tout à chaud.

L'aspect de la préparation, dans certains cas, est celui d'un véritable buisson de filaments spiralés, dont la plupart sont adhérents aux amibes comme d'épaisses chevelures.

M. Mesnil, à qui j'ai soumis ces figures, a pensé que ce pouvait être ce que les bactériologistes ont appelé des cils composés. Il est à peu près certain, en effet, que l'appareil ciliaire des bactéries est indispensable pour la production de ces éléments, mais il y a chez eux quelque chose de plus que des produits inertes, soit d'autolyse, soit de digestion du bacille par l'amibe. Cette question, étroitement liée, d'ailleurs, à celle du passage de la bactérie vivante dans l'amibe, fera l'objet d'un prochain travail.

Après avoir vu les effets produits par les changements de milieux, on comprendra qu'une même espèce d'*Entamœba* peut se présenter sous des tailles et des aspects très différents, suivant l'ambiance et se montrer polymorphe à chaque stade du cycle.

Dans ces conditions, une technique bien déterminée, résultant principalement de l'étude des facteurs biologiques agissant sur les cultures, est indispensable pour préciser la signification des diverses phases et formes de l'évolution des amibes.

Cette technique m'a procuré un matériel extrêmement riche en protozoaires, au point que la culture a l'apparence d'un pus épais ; l'activité phagocytaire y est exceptionnelle puisque la bactériolyse est totale à quelques unités près, et enfin le cycle s'y

poursuit librement sans être arrêté par l'enkystement précoce.

(*Laboratoire vaccinogène du Tonkin.*)

L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil

Communication préliminaire

Par A. LINDENBERG.

Il y a déjà une année que les médecins de la ville de Bauru, située à la partie occidentale de l'Etat de Sâo-Paulo, d'où part le grand chemin de fer qui se dirige vers Matto Grosso et qui maintenant est construit par une compagnie française, ont noté la fréquence extraordinaire de malades avec, aux parties découvertes, des ulcères à marche très torpide et très indifférents au traitement. On a pensé d'abord à la syphilis, à la framboesia, mais le traitement spécifique s'est montré inefficace ; ensuite on les a identifiés tantôt à la blastomycose américaine, dont Lutz nous a donné la première description au Brésil, tantôt aux ulcères tropicaux de nature fuso-spirillaire.

Beaucoup de ces ouvriers, découragés avec l'inefficacité du traitement et ne pouvant pas continuer à travailler, sont venus à Sâo-Paulo, capitale de l'Etat, distante de plus de 400 km. de la zone infectée, pour se faire traiter à l'hôpital Santa-Casa, où je suis le médecin de la section de dermatologie.

Les cas deviennent toujours plus fréquents, chaque jour apparaissent un ou deux malades nouveaux. Le foyer endémique est devenu épidémique.

Ordinairement, les patients accusent cet aspect : aux parties découvertes, à la face, mais surtout aux jambes, et quelquefois aux parties couvertes (poitrine, tronc, fesses), on voit des ulcérations rondes ou ovalaires avec les bords nets et très saillants, de couleur violacée, profondes, avec le fond végétant, sanieux, ou couvertes par une croûte adhérente ; les dimensions varient de 1 à 6 cm. de diamètre. Outre les bords saillants, il y a une zone d'infiltration rouge sombre.

La marche est très torpide ; dans la période avancée, le fond

devient très végétant, papillomateux et sec. La cicatrisation se fait très lentement et est maintes fois interrompue par des rechutes. J'ai des malades, dont le mal date de plus d'une année. Généralement les ulcères sont en petit nombre, 2 ou 3, mais j'en ai vu déjà en nombre supérieur à 20. Les patients les attribuent toujours à des piqûres de mouches ou moustiques..

J'ai fait d'abord des coupes et des frottis avec des ulcères très avancés ; je n'ai rien trouvé. Dernièrement, j'ai eu à soigner un malade avec des boutons très petits encore, de 1 1/2 à 2 cm. de diamètre et âgés d'un mois. J'ai excisé une de ces efflorescences et, après fixation à la formaline, j'ai coloré les coupes par la méthode de LEISHMAN. En les examinant avec l'immersion, j'ai trouvé à la partie supérieure du derme, au milieu du tissu inflammatoire, des amas très abondants de corpuscules ronds ou ovalaires, de 2 à 4 μ de diamètre, avec un noyau de chromatine très évident et séparé du protoplasme coloré en bleu pâle par un espace vacuolaire, ce qui donne au microbe un aspect d'anneau.

La ressemblance avec les corpuscules de WRIGHT est très évidente.

Je les ai trouvés ensuite, mais très rares, dans trois cas de lésions avancées. Dans le frottis d'un de ces malades, j'ai trouvé une grande richesse de corpuscules isolés, et alors j'ai pu vérifier très nettement la présence d'un second noyau, beaucoup plus petit et plus foncé que le noyau principal.

Dans une préparation, j'ai observé une forme intéressante de division de la chromatine; le grand noyau présentait la forme d'un hexagone composé de six petits fragments liés par des filaments rouges et limitant des espaces lacunaires. Dans d'autres éléments, la chromatine était très grande et montrait à son intérieur des points incolores, indiquant un commencement de division. Le micronucléus était toujours indivis; il semble donc que la division se fait d'abord dans le grand noyau et ensuite dans le centrosome. J'ai encore observé des formes nettes de division en deux, dans le petit nombre de frottis que j'ai examinés jusqu'à présent.

Il me paraît qu'il ne reste aucun doute que nous avons le bouton d'Orient chez nous; un grand foyer endémique existe dans la zone parcourue par le chemin de fer du Nord-Est, qui se dirige de Bauru à Matto Grosso. Je dois encore remarquer que la faune d'Ixodidés est extraordinairement variée et abondante dans cette zone.

Déjà, en 1895, Juliano Moreira avait signalé la présence du bouton d'Orient à Bahia, mais la vérification microscopique n'a pas été faite. La zone de Bauru est donc le premier foyer brésilien où la présence du parasite est démontrée.

Mes recherches ont été confirmées par MM. Carini et Paranhos, directeur et assistant de l'Institut Pasteur de cette ville.

Maintenant que l'existence de cette maladie est bien démontrée, non seulement en Orient, mais aussi en Occident, il me paraît que la désignation de *bouton d'Orient*, que l'on a proposée pour remplacer une fois pour toutes les dénominations de caractère local (Alep, Biskra, Delhi, etc.), est devenue illogique et je proposerai la désignation de *Leishmaniose ulcéreuse*, qui donne une idée et de son étiologie et de sa forme clinique.

(*Institut bactériologique de l'Etat de Sâo-Paulo.*)

Identification de l' « Ulcera de Bauru » avec le bouton d'Orient

Par CARINI et U. PARANHOS.

Depuis quelque temps sévissaient parmi les nombreux ouvriers occupés aux travaux du chemin de fer du Nord-Est (1), des ulcérations particulières à marche chronique, appelées vulgairement « feridas bravas ». Par le grand nombre de cas qui se sont présentés et par leur résistance aux traitements ordinaires, ils avaient attiré l'attention des médecins du pays, qui ne connaissaient pas la nature de cette affection.

Les ulcères siègent de préférence aux parties découvertes du corps, comme à la face, aux mains, aux jambes ; mais ils peuvent de même se présenter dans d'autres régions, le dos, les cuisses, etc. Le point de départ de l'ulcère est souvent la piqûre d'un insecte et commence par une papule, qui cause des démangeaisons, se recouvre ensuite de croûtes qui deviennent de plus en plus épaisses et adhérentes. Quand on détache ces croûtes, on met à nu une ulcération dont le diamètre peut varier de 2 à 4 cm. Les bords sont coupés nets et sont entourés d'une auréole d'inflammation, ordinairement peu marquée et peu étendue. Le fond de l'ulcération est recouvert d'une sécrétion purulente, sous laquelle se trouvent des granulations quelquefois si abondantes qu'elles dépassent le niveau de la peau. Ces ulcères sont très rebelles aux traitements ordinaires et peuvent durer plusieurs mois ; lorsqu'ils guérissent, ils laissent une cicatrice bien évidente.

Après avoir recherché inutilement le germe spécifique dans le fond de plusieurs de ces ulcères, nous avons eu occasion d'examiner un ulcère en plein développement, qui avait été enlevé avec les tissus avoisinants.

Dans les frottis faits avec le tissu du fond de cet ulcère, colorés par le Giemsa et le Leishmann, nous avons rencontré des cor-

(1) Le chemin de fer Nord-Est a pour but de mettre en communication Cuyaba, capitale du Matto-Grosso, avec l'Etat de S.-Paulo et a pour point de départ la ville de Bauru.

puscules, que nous n'avons pas hésité à reconnaître comme identiques à la *Leishmania tropica*.

Ils se trouvent rarement isolés, plus souvent au nombre de 2, 4, 8 et davantage, à l'intérieur des grosses cellules mononucléaires. Ils sont ovales, quelquefois ronds, et mesurent 2 à 4 μ de longueur sur 1 1/2 μ de largeur. Adossé à une extrémité, on voit le noyau, qui occupe 1/3 à 1/4 à peu près du parasite. Au voisinage du noyau, il y a un petit grain de chromatine (micronucléus) plus fortement coloré, en forme d'un petit bâtonnet, disposé perpendiculairement ou parallèlement à l'axe du parasite. Le protoplasme se colore en bleu sur les bords, tandis qu'il reste presque incolore au centre.

Dans les frottis on rencontre facilement des formes du parasite qui doivent être interprétées comme formes de multiplication par division directe.

Le malade chez lequel nous avons trouvé pour la première fois ce parasite était un Syrien de Beyrouth, et quoique au Brésil depuis un an, on pouvait croire qu'il avait rapporté la maladie en incubation de son pays natal, où elle est fréquente. Mais dans des examens ultérieurs, nous avons rencontré les mêmes parasites chez divers autres malades, qui n'étaient jamais sortis du territoire brésilien. Les cas examinés provenaient tous de la zone de Bauru.

Les parasites se rencontrent de préférence dans les parties profondes des ulcères jeunes, encore couverts de croûtes; ils sont très rares dans les ulcères datant de plusieurs mois et en voie de guérison, à tel point qu'il faut souvent parcourir plusieurs préparations pour trouver un seul groupe de parasites bien évidents. La recherche des parasites peut même échouer.

Le bouton d'Orient a déjà été signalé au Brésil, en 1895, par M. Juliano Moreira, qui le dit fréquent dans l'Etat de Bahia ; on ne connaissait rien sur sa présence dans l'Etat de S.-Paulo.

(*Institut Pasteur de São-Paulo, Brésil.*)

M. Mesnil. — Les deux communications de M. Lindenberg et de MM. Carini et Paranhos nous sont parvenues par le même courrier, accompagnées l'une et l'autre de préparations démonstratives et de photographies des ulcères, que je présente à la Société. Parmi ces photographies, je signale deux agrandissements envoyés par notre collègue, M. Carini, qui a exprimé le désir d'en faire hommage à la Société.

L. Nattan-Larrier. — A côté de l'ulcère de Bauru, il existe, au Brésil, une lésion qui a reçu le nom de bouton de Bahia et qui a été fréquemment assimilée au bouton d'Orient. Le remarquable travail de M. le Pr Adeodato (1) soutient nettement cette opinion. Nous avons, depuis quelque temps, essayé nous-mêmes, de savoir si le bouton de Bahia devait être rattaché au groupe des Leishmanioses cutanées. Les belles photographies que nous avait confiées, il y a deux ans, M. le Pr Anisio de Carvalho (de Bahia), nous avaient déjà semblé représenter des lésions plus proches parentes du pian que du bouton d'Orient. M. Piraja da Silva, depuis cette époque, a bien voulu nous remettre des frottis et des fragments de Bouton de Bahia. Nous avons retrouvé sur ces frottis un Spirochète de tous points comparable à celui de Castellani, et l'aspect histologique des lésions était celui du Pian. Sans vouloir conclure d'une façon définitive, nous pensons donc que, sous le nom de bouton de Bahia, figurent, à côté peut-être de quelques vrais boutons d'Orient, des lésions pianiques incontestables, dont l'aspect discret en a fait méconnaître la nature réelle.

Leishmanioses en Grèce (Bouton d'Orient)

Par Jean P. CARDAMATIS.

Nous sommes le premier, en Grèce, qui, en 1896, ayons observé et décrit (2) la Piroplasmose bovine (hémoglobinurie du bœuf) et le premier aussi qui ayons examiné au microscope deux cas du Bouton d'Orient en février de l'année courante, à Héraclion de Crète.

La maladie a été introduite en Crète en 1836, par des soldats ottomans, originaires de cette île et qui avaient contracté le mal en Syrie, pendant la campagne contre les Druses. Aujourd'hui, la maladie n'est pas fréquente à cause de l'immunité qu'elle amène ; aussi est-ce avec difficulté que nous en avons découvert deux cas.

(1) I. Adeodato. Botâo endemico dos Paizes quentes particularmente na Bahia. Thèse de Bahia, 1895.

(2) *Journal médical militaire* (de Stratos), Athènes, Novembre 1896.

Le premier cas était chez un garçon de 14 ans, menuisier de son état. Il avait été atteint du mal un an auparavant; il avait un bouton au menton; un autre au milieu de la joue gauche qui s'était ulcéré deux mois avant celui-ci était de 17 mm. de longueur et de 10 mm. de largeur; cinq autres petits boutons variant de la grosseur d'une lentille à celle d'un haricot étaient disséminés entre les sourcils, sur le front et sur les joues.

Le second cas était chez un garçon de 12 ans qui, depuis 14 mois, avait à la racine du nez un bouton oblong de la forme d'un haricot et de 10 mm. de longueur sur 6 mm. de largeur; le neuvième mois, ce bouton s'ulcéra; il en avait encore un autre plus petit sur la paupière gauche.

J'ai pris sur ces deux sujets les séries suivantes de préparations microscopiques sur les lames (porte-objets): 1° de pus pur recueilli sous la croûte; 2° de pus mélangé de sang; 3° de sérosité pure découlant du bouton; 4° de sérosité mélangée de sang; 5° de sang pris un peu au delà de la périphérie du bouton ulcéré; 6° de sang périphérique.

Observations microscopiques. — Dans les préparations de pus pur, nous avons observé, dans beaucoup de cellules épithéliales, une quantité de parasites, dont les mieux conformés étaient disposés vers la périphérie. Quelques-uns d'entre eux tendaient à se détacher des cellules épithéliales et d'autres s'en étaient entièrement détachés; il paraît donc que ces parasites deviennent libres après leur complète formation, car tous les parasites extracellulaires que nous avons observés étaient parfaitement conformés avec un noyau évident et un protoplasme aussi évident.

Quelques cellules épithéliales contenaient 30 à 50 parasites.

Parmi les parasites détachés, la plupart avaient deux noyaux et un très petit nombre, trois. La multiplication endogène de ce parasite s'effectue probablement par division du noyau.

Les préparations de sang et de pus contenaient moins de parasites et la plupart étaient libres.

Les préparations de sérosité pure contenaient quelques rares parasites fusiformes, ainsi que quelques parasites isolés, de forme plutôt sphérique et également quelques gros grains et des noyaux isolés.

Les préparations de sérosité et de sang contenaient encore moins de parasites.

En outre de ce que nous disons plus haut, ce qui attira notre attention, c'est qu'en examinant les préparations de pus et de

sang, nous avons observé que des leucocytes mononucléaires, plus rarement des polynucléaires, contenaient quelques parasites.

Nous avons obtenu de très belles préparations par notre méthode de coloration (1).

Observations hématologiques. — La formule hémoleucocytaire du bouton d'Orient, d'après les observations de Nattan-Larrier et Bussière, ainsi que de Nicolle-Sicre et Billet, consiste en une multiplication des leucocytes mononucléaires. Dans les deux cas que nous avons étudiés, nous avons observé :

Premier cas. — 1° *Dans le sang de la zone congestive de la périphérie des boutons.*

Mononucléaires	grands	20	= 60 o/o
	intermédiaires	28	
	petits	12	
Polynucléaires neutrophiles		38	
Eosinophiles		2	= 100

2° *Dans le sang du doigt.*

Mononucléaires	grands	20	= 46 o/o
	intermédiaires	18	
	petits	8	
Polynucléaires neutrophiles		53	
Eosinophiles		1	= 100

Second cas. — 1° *Dans le sang de la zone congestive de la périphérie des boutons.*

Mononucléaires	grands	25	= 64 o/o
	intermédiaires	23	
	petits	16	
Polynucléaires neutrophiles		35	
Eosinophiles		1	= 100

2° *Dans le sang du doigt.*

Mononucléaires	grands	10	= 40 o/o
	intermédiaires	22	
	petits	8	
Polynucléaires neutrophiles		58	
Eosinophiles		2	= 100

Ces jours-ci, à Héraclion de Crète, nous avons fait les observations suivantes sur un bouton de deux mois, non encore ulcéré et dont le médecin militaire, M. Mélissidis, nous a envoyé les préparations microscopiques.

Troisième cas. — 1° *Dans le sang de la zone congestive de la périphérie des boutons.*

(1) *Centralblat für Bakteriologie, Parasiten, Infekt.*, t. XL, 1906, f. 3-4.

Mononucléaires	grands	15	= 70 o/o
	intermédiaires	46	
	petits	9	
Polynucléaires neutrophiles		29	
Eosinophiles		1	= 100

2° *Dans le sang du doigt.*

Mononucléaires	grands	13	= 17 o/o
	intermédiaires	3	
	petits	1	
Polynucléaires neutrophiles		82	
Eosinophiles		1	= 100

Conclusions. — De l'examen au microscope, que nous avons fait des cas observés en Crète, il ressort qu'il s'agit du bouton d'Orient ou bouton d'Alep, ayant pour cause pathogène le protozoaire de WRIGHT.

La découverte que nous avons faite des *Leishmania* dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires a aussi une véritable importance. Cette observation, faite d'abord sur un cas par MESNIL, NICOLLE et REMLINGER en collaboration, est d'une grande valeur, non seulement parce qu'elle corrobore l'opinion de MESNIL, qui appelle ces parasites des phagocytozoaires, mais parce qu'elle donne de la probabilité à l'hypothèse des observateurs ci-dessus que le parasite de WRIGHT peut, comme le *Leishmania donovani*, se rencontrer également dans le sang de la circulation. En effet, dans une des préparations de sang prélevé dans la zone congestive de la périphérie du bouton, nous avons observé dans le plasma sanguin un parasite de WRIGHT, fusiforme, ainsi que quelques grains ayant la même coloration rouge que les noyaux du parasite.

Ni dans les préparations de sang périphérique, ni dans les *plasmazellen*, nous n'avons trouvé de parasites.

De nouvelles recherches du parasite dans le plasma du sang, provenant des environs du bouton, sont encore indiquées, en raison de l'importance du fait. La découverte de parasites dans les leucocytes, que nous avons examinés, prouverait-elle le rapport entre les parasites de WRIGHT et le *Leishmania donovani*, comme le pensent MESNIL, NICOLLE et REMLINGER ?

M. MESNIL. — Je tiens à ajouter que je continue à être persuadé que kala-azar et bouton d'Orient sont deux entités morbides très distinctes. Avec mes collaborateurs, Maurice NICOLLE et REMLINGER, j'estime simplement que la découverte de *Leishmania tropica* dans les polynucléaires « établit un lien de plus avec le

kala-azar » : il y a parenté intime des 2 parasites, mais en aucune façon identité spécifique.

Le bouton d'Orient n'est, sans doute, pas la seule leishmaniose des îles de l'Archipel. ARCHER et HARRISON y ont signalé un cas de kala-azar chez un soldat. De plus, je suis persuadé que la maladie infantile nommée *ponos*, et qui est localisée dans les îles grecques de Spezzaï et d'Hydra, n'est pas autre chose que le kala-azar infantile d'Italie et de Tunisie. Malheureusement, malgré tous les efforts que j'ai tentés depuis plus d'un an pour me procurer des matériaux d'étude, je n'ai encore pu y réussir.

A propos de l'anémie infantile d'Italie, je dois dire que PIANESE qui, le premier, l'a rapportée aux leishmanioses, m'a envoyé récemment, sur ma demande, des coupes de rate, de foie et de moëlle des os, montrant l'aspect caractéristique des mêmes organes chez les individus morts de kala-azar, avec la même abondance de *Leishmania*.

Inoculation intracornéenne des trypanosomes

Par V. MORAX.

Depuis qu'il est démontré que la cornée des animaux atteints de trypanosomiases (dourine, surra, m'bori, etc.) peut devenir un point de localisation et de prolifération du parasite, nous nous sommes efforcés de rechercher les conditions dans lesquelles cette localisation peut se produire. Il y a là, en effet, un point particulièrement intéressant pour le clinicien, en raison des analogies qui existent entre cette forme d'inflammation cornéenne et celle qui s'observe dans la syphilis humaine héréditaire ou acquise. L'étude d'une affection comparable et qui peut être provoquée chez les animaux, permettrait peut-être d'élucider les points obscurs de la pathogénie de la kératite syphilitique.

L'apparition des manifestations oculaires, au cours des trypanosomiases animales n'a rien de constant. Les lésions de la kératite interstitielle, caractérisées par un trouble de transparence de la cornée, par son aspect laiteux et par le développement de néovaisseaux dans l'épaisseur du tissu avasculaire à l'état normal, sont assez fréquentes ; mais sur un lot d'animaux infectés à la

même époque (par injection sous-cutanée ou intraveineuse), le développement des lésions oculaires n'est pas d'observation assez commune pour qu'il soit possible d'étudier l'évolution histologique des altérations.

Nous avons été amené à chercher, tout d'abord, un procédé qui permit de réaliser sûrement la localisation cornéenne du parasite. On sait que l'inoculation intracornéenne du Tréponème de la syphilis constitue le procédé de choix pour l'infection d'animaux dont la réceptivité est peu marquée, le lapin, par exemple. Nous avons donc inoculé directement le sang ou l'humeur aqueuse contenant des trypanosomes dans l'épaisseur du tissu cornéen.

Jusqu'à présent, nos résultats ont été entièrement négatifs. Alors que l'injection faite dans la chambre antérieure ou dans le corps vitré donne souvent lieu à des réactions oculaires et provoque toujours une infection généralisée, il nous a été impossible jusqu'ici de déterminer, par inoculation strictement limitée à la cornée, soit une infection locale, soit une infection générale.

Sans entrer dans le détail des expériences qui ont, par 4 fois, porté sur un lot de 3 ou 4 animaux, nous dirons seulement que l'introduction des trypanosomes dans le tissu cornéen était réalisée soit par scarifications ou piqûres, soit par injection interlamellaire, avec une fine canule. Pour pratiquer cette injection interlamellaire, on aspire avec la seringue une ou deux gouttes de sang de souris ou de rat infecté, puis on pousse l'injection, après avoir introduit la fine aiguille dans la cornée, parallèlement à la surface épithéliale. Le liquide, injecté lentement, dissocie les lames. Le lendemain, toute trace de l'injection a disparu et nous avons conservé nos animaux fort longtemps, sans constater ni altérations oculaires, ni infection sanguine. Des animaux témoins, inoculés simultanément dans la chambre antérieure ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, témoignaient du pouvoir infectant de l'humeur employée.

Une première série d'expériences a été faite avec la dourine sur des rats et des lapins. Nous avons, ensuite, inoculé des chiens avec du surra de Maurice ; enfin, deux séries de lapins ont reçu dans la cornée du sang d'animaux infectés par *Tryp. gambiense*.

Nous en concluons que, dans les conditions normales et chez un sujet non infecté, le tissu cornéen constitue un milieu impropre à la prolifération du trypanosome. On est naturellement porté à rattacher ce caractère à l'absence de vascularisation de la cornée, mais alors, comment expliquer le fait de la localisation et de la

prolifération spontanée du trypanosome dans le même tissu au cours de l'infection sanguine généralisée ?

Il est rare d'observer une limitation exacte de l'infection au tissu cornéen. La totalité du segment antérieur, le tissu irien, les procès ciliaires, la partie antérieure de la sclérotique et la cornée se trouvent lésés simultanément ou successivement, et, comme la cornée, deviennent le siège d'un développement de néo-vaisseaux au voisinage des lésions du limbe. On peut se demander si l'invasion parasitaire ne procède pas de la périphérie vers le centre, à la faveur des vaisseaux néoformés et par empiètement successif. On ne doit pas confondre la kératite interstitielle, résultant d'une prolifération du trypanosome dans la cornée, avec l'œdème cornéen donnant lieu à un aspect laiteux et qui s'observe fréquemment dans les cas d'iritis ou d'iridocyclite à trypanosomes. Stargardt a montré qu'un trouble de cette nature peut être produit par les produits toxiques élaborés par les trypanosomes. Dans l'état actuel, il est impossible de dire si la prolifération intraoculaire du trypanosome précède toujours la prolifération intracornéenne et si les lésions supposées toxiques préparent l'invasion parasitaire de cette membrane, dont l'avascularisation normale expliquerait seule la résistance à l'infection directe.

M. Levaditi. — Je puis confirmer les constatations de M. Morax, en ce qui concerne le rôle de la vascularisation dans la prolifération des trypanosomes inoculés dans la cornée. J'ai vu, en effet, que la pullulation du tréponème pâle dans un fragment cornéen introduit dans la chambre antérieure du lapin, ne commence qu'à partir du moment où cette vascularisation (lymphatique et sanguine) devient manifeste.

L'innocuité de l'injection du virus entre les lames de la cornée pourrait être mise également sur le compte de la phagocytose qui succède à l'introduction de ce virus et aussi à celle des hématies d'espèce étrangère ; les leucocytes engloberaient les trypanosomes en même temps que ces hématies, et s'opposeraient ainsi à la pullulation des parasites flagellés.

M. Morax. — J'ai eu soin, dans une partie de mes inoculations tout au moins, d'inoculer un virus provenant de la même espèce animale.

C'est ainsi que j'ai inoculé des rats avec du sang de rat douriné, des lapins avec une humeur aqueuse riche en *Trypanosoma gambiense* provenant d'un lapin.

M. Laveran. — Les résultats négatifs donnés par les inoculations intra-cornéennes des trypanosomes, alors qu'à l'état pathologique on voit souvent ces parasites pénétrer dans la cornée, me paraissent s'expliquer, comme l'a dit notre collègue M. le Dr Moran, par les conditions différentes de l'expérimentation et de l'infection naturelle.

On ne peut pas comparer la cornée normale d'un animal sain à la cornée enflammée d'un animal infecté de trypanosomiase avec complication oculaire. Dans ce dernier cas, il y a de l'iritis et de la kératite, la cornée se vascularise et subit des altérations qui favorisent l'introduction des trypanosomes entre les lames de la cornée.

Les symptômes de la trypanosomiase humaine

Par HECKENROTH.

Parmi les nombreux malades du sommeil que j'ai rencontrés pendant un séjour de plusieurs mois dans la Haute-Sangha (Congo français), j'ai pu en examiner plus particulièrement 68, dont je résume ici rapidement les observations.

Chez ces malades, les troubles que je remarque du côté du système nerveux sont la céphalée et la sensation de constriction aux tempes, pour ainsi dire constantes ; les accès de sommeil sont notés 48 fois sur 68 cas ; le délire, que l'on rencontre rarement au début de la maladie, est presque toujours un délire doux, accompagné parfois d'hallucinations (17,5 %). Fréquemment mes trypanosomés présentaient du tremblement des doigts étendus, du tremblement des paupières et du tremblement fibrillaire de la langue ; c'est ce dernier que j'ai le plus souvent observé. Les troubles sensitifs sont rares ; exceptionnellement, en effet, j'ai rencontré de l'hyperesthésie ou de l'hypoesthésie à la piqûre, et quand je les ai trouvées, elles se présentaient sur tout le corps par plaques irrégulières et non symétriques. A la chaleur et au froid, la sensibilité s'est toujours montrée normale.

Dès les premières manifestations de la trypanosomiase, presque constamment (12/15) chez la femme, les règles étaient supprimées, et chez l'homme, dans la moitié des cas (13/24) les érections abolies.

La peau des indigènes atteints de maladie du sommeil est sèche, grisâtre, terreuse, mais seulement lorsque la maladie peut être affirmée cliniquement. Au début de la trypanosomiase, au contraire, la peau présente son aspect normal.

Chez cinq Européens trypanosomés, j'ai noté des taches violacées sur le tronc et les membres ; je n'ai rien vu d'analogue chez l'indigène.

La dissociation de la température et du pouls, l'irrégularité de ce dernier sont chose fréquente, mais non constante.

Du côté de l'appareil digestif, les troubles, quand ils existent, sont en général peu graves ; c'est de l'inappétence et de l'embarras gastrique léger. Toutefois, chez plusieurs de mes malades, les troubles digestifs prirent une intensité plus marquée et chez quelques-uns dominèrent entièrement la scène. C'est ainsi que chez trois d'entr'eux, qui présentaient des crises dysentériques, les phénomènes intestinaux attiraient seuls l'attention et, sans le secours du microscope, il eût été impossible d'affirmer le diagnostic de trypanosomiase humaine. Dans huit autres cas de maladie du sommeil, confirmés tant par la clinique que par le microscope, j'ai enregistré, à diverses périodes de la maladie et à de fréquentes reprises chez le même malade, des crises de coliques accompagnées de diarrhée parfois sanguinolente.

Des signes, sur lesquels je crois devoir insiter davantage, sont les œdèmes et l'hypertrophie ganglionnaire. Ce sont ces signes qui, avec la fièvre, semblent devoir prendre la première place au point de vue clinique et aider à affirmer le diagnostic. Sur 68 individus trypanosomés, je trouve 52 fois des œdèmes existant au moment où a été prise l'observation. Parmi les 16 cas restant, quelques-uns en ont présenté dans une période plus avancée de la maladie. Les œdèmes se montrent donc dans la maladie du sommeil dans 76,4 % des cas au moins. Ils se manifestent plus particulièrement au visage, puis aux membres inférieurs, aux membres supérieurs et enfin au tronc, où ils sont rares. J'ai noté 48 fois de l'œdème de la face ; 12 fois de l'œdème des membres inférieurs, 9 fois de l'œdème des membres supérieurs, 4 fois de l'œdème du tronc.

D'une façon générale, les œdèmes des membres et du tronc apparaissent à une période assez avancée de la maladie. A la face, au contraire, ils semblent être un des symptômes du début. Si l'œdème s'étend parfois à la base du nez, à la lèvre supérieure, aux paupières, au pourtour orbitaire, c'est par la région

sous-orbitaire externe qu'il commence. Aussi à ce moment, le visage du malade prend-il un aspect particulier. La fente palpébrale paraît rétrécie et l'angle externe de l'œil est comme tiré en haut, ce qui donne à la partie supérieure du visage du malade un ensemble rappelant un peu les traits de l'Asiatique. L'importance de cet œdème sous-orbitaire me paraît grande au point de vue du diagnostic de la maladie du sommeil. C'est en me basant sur sa seule présence que bien des fois j'ai recherché et trouvé des trypanosomes chez les indigènes. Un cas est particulièrement intéressant. C'est celui d'un jeune garçon de 14 ans, chez lequel je remarque un léger œdème sous-orbitaire. L'examen du sang révèle les trypanosomes. On ne trouve cependant chez le malade, ni ganglions, ni fièvre, ni céphalée ; aucune tendance au sommeil, rien dans les urines. Ce n'est qu'un an plus tard, qu'on peut trouver chez ce malade, dont la santé paraît excellente, 2 ou 3 ganglions cervicaux ponctionnables. Un ganglion épitrochléen est apparu des deux côtés et l'on trouve dans les aisselles et les plis inguinaux des ganglions devenus très nets, mais non encore ponctionnables. L'examen du suc ganglionnaire du cou révèle des trypanosomes non rares. L'œdème de la face a persisté tout le temps et semble donc bien avoir été le symptôme du début.

Les œdèmes des malades du sommeil, fugaces parfois, sont des œdèmes mous et leur apparition s'accompagne de phénomènes douloureux dans quelques cas.

L'hypertrophie ganglionnaire est également un symptôme dont il faut tenir le plus grand compte sans peut-être y attacher toute l'importance que quelques auteurs ont cru devoir lui attribuer. Il est bien certain que les malades atteints de trypanosomiase présentent presque toujours de gros ganglions (j'enregistre pour ma part l'hypertrophie ganglionnaire dans 72 % des cas), mais d'un autre côté, la constatation qu'il était possible de faire dans la Haute-Sangha, du grand nombre d'individus porteurs de ganglions ponctionnables, m'a fait me demander, s'il y a réellement lieu de considérer comme très suspect, au point de vue de la trypanosomiase, tout individu dont le système ganglionnaire est hypertrophié. Dans une région du Congo, la Haute-Lobaye, où j'ai vécu plusieurs mois, sans pouvoir découvrir un seul cas de maladie du sommeil, je trouve sur 147 individus pris au hasard, 82 porteurs de ganglions ponctionnables, soit du 55 %. L'écart n'est pas grand, on le voit, entre ce pourcentage et celui obtenu

dans les cas de trypanosomiase humaine. Je me suis alors demandé si un groupe de ganglions ne serait pas plus particulièrement atteint et dans ce but, j'ai examiné chaque groupe ganglionnaire : 1° d'individus reconnus trypanosomés, 2° d'individus habitant une région où sévissait la maladie du sommeil, 3° d'individus habitant une région où la maladie n'existe pas. Les tableaux que j'ai pu dresser à la suite d'examens nombreux sont presque superposables, avec un pourcentage légèrement supérieur cependant chez les individus atteints de maladie du sommeil.

Au total, l'hypertrophie ganglionnaire me paraît un signe qui, joint à d'autres, a sa valeur, mais dont il ne nous semble pas qu'il faille exagérer l'importance.

Sur un nouveau trypanosome non pathogène du singe

(*Trypanosoma Vickersi*, parasite de *Macacus cynomolgus*)

Par E. BRUMPT.

J'ai trouvé ce trypanosome chez un jeune *Macacus cynomolgus* provenant du jardin zoologique d'Anvers. Ce parasite est comme tous les trypanosomes non pathogènes du type *T. Lewisi*, il est très mobile et peut traverser une partie du champ du microscope.

Sa longueur totale est de 19 μ. Le flagelle libre mesure 5 μ 5, la distance du noyau à la racine du flagelle est de 4 μ 6, la longueur du noyau est de 2 μ 7, la distance du noyau au blépharoplaste est de 6 μ, enfin de ce dernier à l'extrémité du corps, il y a au maximum 1/2 μ. La largeur du corps est d'environ 2 μ 1/2 dans sa plus grande largeur.

Ce trypanosome est inoculable. Deux *M. cynomolgus* l'un jeune, l'autre adulte ont été infectés par inoculation sous-cutanée, le premier le 9e jour, le second le 12e jour. Les parasites semblent rester assez longtemps dans le sang. Ils ne produisent aucun malaise chez l'animal, ni aucune élévation de température. Nous poursuivons l'étude de ce parasite et en particulier de son inocula-

bilité possible à d'autres espèces de singes. Nous lui donnons provisoirement le nom de *T. Vickersi* (1).

Observations sur les microfilaires, trypanosomes et hémocytozoaires, chez les Oiseaux en Grèce

Par Jean P. CARDAMATIS.

Pour étudier le paludisme des Oiseaux en Grèce, j'ai examiné dans les deux dernières années, et en différentes saisons, 936 oiseaux ; en outre de l'étude biologique et histologique des *Hæmamœba Danilewskyi* et des *Hæmamœba relicta*, sur lesquels nous ferons plus tard une communication, j'ai étudié aussi différents autres protozoaires du sang, tels que les microfilaires, trypanosomes et *Hæmamœba ziemanni*.

J'ai examiné en tout 37 espèces d'oiseaux, ainsi que des chauves-souris et j'ai trouvé :

1° Des *Microfilaires* chez 10 oiseaux sur 936 soit 1,06 % ; à savoir chez des hiboux, des chardonnerets (*Carduelis elegans*), et des *Fringilla coelebs* dans les proportions suivantes, par espèces d'Oiseaux :

Sur 14 hiboux, j'en ai trouvé chez 4, soit 28.05 o/o
Sur 74 chardonnerets, j'en ai trouvé chez 4, soit 5.40 o/o
Sur 2 *Fringilla cuelebs*, j'en ai tr. chez 2, soit 16.66 o/o

En résumé, sur 100 oiseaux, j'en ai trouvé chez 10, soit 10 o/o.

2° Des *Trypanosomes* chez 4 oiseaux sur 936, soit 0,4 % ; à savoir chez de petits ortolans (*Lanius rufus*) et des chardonnets, dans les proportions suivantes par espèce d'oiseaux :

Sur 92 *Lanius rufus*, j'en ai trouvé chez 2, soit 2,17 o/o
Sur 74 chardonnerets, j'en ai trouvé chez 2, soit 2,70 o/o

Au total, sur 166 oiseaux, j'en ai trouvé chez 4, soit 2,40 o/o.

3° Des *Hæmamœba ziemanni* chez 2 oiseaux sur 936, soit 0,21 %, à savoir :

Sur 14 hiboux, j'en ai trouvé chez 2, soit 14,28 o/o.

(1) Nous dédions ce parasite à la mémoire de Mlle Anna Vickerse, botaniste française.

Le traitement préventif de l'intolérance quinique par le chlorure de calcium

Par H. GROS.

Trois ordres d'accidents consécutifs à l'administration de la quinine à doses thérapeutiques peuvent amener certains malades à renoncer à l'usage de ce médicament. S'ils habitent les colonies, ils sont alors placés dans l'alternative ou de vivre avec le paludisme, au risque d'en mourir bientôt, ou de quitter le pays.

Ces trois ordres d'accidents sont : 1° l'hémoglobinurie quinique ; 2° l'intolérance quinique ; 3° enfin, chez la femme même non gravide, certains troubles du côté des organes génitaux.

L'hémoglobinurie quinique est fréquente surtout dans certaines contrées. Je ne l'ai pas encore rencontrée en Algérie. L'état de cachexie du malade, de même que la forme de l'hématozoaire en circulation dans le sang ne suffisent pas à la produire, même aidés par la quinine. J'ai eu à traiter des cas déterminés par toutes les formes d'hématozoaires. J'ai vu des malades aussi profondément cachectiques que les paludéens du Sénégal et du Congo. Je n'ai pas vu, je le répète, un seul cas de fièvre bilieuse hématurique. Je ne veux pas nier cependant son existence en Algérie. Je crois qu'elle existe réellement dans la région d'Arzew en particulier. Je reprocherai cependant aux observations publiées de ne pas avoir pour la plupart apporté la preuve de l'hématurie (examen spectroscopique de l'urine ou à son défaut, traitement de l'urine par le mélange de teinture de gaïac et d'essence de térébenthine ozonisée), de rester muettes sur la présence des hématozoaires dans le sang, enfin de ne pas avoir éliminé la possibilité d'épidémies d'ictère grave. La fièvre bilieuse hématurique existerait-elle réellement dans la région d'Arzew, qu'on pourrait envisager la possibilité de son importation par des soldats de la légion étrangère.

Les accidents génitaux chez la femme non gravide, s'observent principalement ou presque exclusivement chez des malades déjà atteints d'affections utérines : ce sont soit des métrorrhagies très abondantes, soit des tranchées très douloureuses.

Les phénomènes d'intolérance, les seuls sur lesquels je désire in-

sister ici, s'observent dans des conditions indéterminées. Le plus souvent l'intolérance quinique se traduit par des troubles gastro-intestinaux, des éruptions, le plus souvent ortiées, un état de lypothymie ou des vertiges. Elle est heureusement très rare. M. Laveran n'en a jamais rencontré. Il en cite un certain nombre de cas, dûs à d'autres observateurs, dans la 2e édition de son *Traité du paludisme* (p. 475-476).

Pour mon compte personnel, en vingt-cinq ans, j'en ai rencontré trois cas. L'un de ces cas concernait un jeune garçon européen âgé de sept ans. Ce malade n'a plus été revu. Il avait de l'urticaire, du malaise général, du ténesme anal avec selles dysentériformes.

Le 2e cas concernait un Français âgé de vingt-quatre ans, originaire de Bois-Sacré. J'ai rapporté l'observation sommaire de ce malade dans les *Archives de Médecine navale*, t. LXXXVI, p. 458. Le patient s'est prêté de bonne grâce à certains essais qui avaient pour but de rechercher un moyen de faire tolérer la quinine, chez lui tous les sels de quinine employés sulfate, chlorhydrate, bromhydrate, valérianate, tannate, glycérophosphate, euquinine provoquaient l'apparition de phénomènes d'intolérance. L'intolérance apparaissait environ une heure après l'administration du médicament quelle que soit la dose. Toutefois, lorsque celle-ci ne dépassait pas 0,10 cg., elle paraissait mieux supportée (pilules Pelletier à 0,10).

J'ai essayé diverses associations médicamenteuses, opium, extrait de belladone, ergotine et antipyrine. Aucune de ces associations n'a pu empêcher les accidents d'intolérance.

En mai 1907, j'ai été appelé à voir ma 3e malade, une enfant européennne de quatre ans et demi ; j'avais trouvé dans son sang un très grand nombre d'hémamibes tierces.

Le chlorhydro-sulfate de quinine en solution, l'euquinine, le formiate de quinine, les capsules de bisulfate de quinine Pelletier à 0,10 cg., à doses espacées, provoquaient des accidents graves d'intolérance. La petite malade se plaignait de violentes douleurs abdominales ; il y avait en même temps du ténesme, selles fréquentes, peu abondantes, dysentériformes et sanguinolentes, vomissements, apparition d'un urticaire généralisé à grosses papules.

Le 18 mai, je fis à la malade à 3 heures du soir une injection sous-cutanée de 0,50 cg. de formiate de quinine Lacroix. A 5 h. 1/2 tuméfaction des lèvres et des paupières. Les mu-

queuses se cyanosent, vomissements, coliques, peut-être moins fortes qu'à l'ordinaire, démangeaisons, rougeur de la peau. Cet état persiste jusqu'au lendemain.

A la suite de cette injection, l'enfant est resté un certain temps en état d'apyrexie.

Le 3 août, cependant, je suis de nouveau consulté par les parents qui éprouvent une réelle terreur pour lui faire prendre la quinine. En raison des bons effets constatés du chlorure de calcium contre l'urticaire, j'ai été amené à prescrire ce médicament à la dose d'un g. par jour, trois jours avant d'administrer la quinine.

Le 6 août, une nouvelle injection de formiate de quinine est pratiquée. Les accidents d'intolérance sont pour ainsi dire nuls. A partir de cette date, les accès de fièvre ont complètement disparu jusqu'en 1908.

En 1908, l'enfant a eu quelques légers accès de fièvre. La quinine (capsules à enveloppes de gluten a été donnée par la bouche) en même temps que le chlorure de calcium.

Les accidents d'intolérance aussi bien cutanés que gastro-intestinaux ont été à peine sensibles.

J'ajoute que chez quelques enfants atteints de paludisme, j'ai associé le chlorure de calcium à la quinine, dans le but d'augmenter la résistance globulaire. Le bénéfice que j'ai retiré de l'administration simultanée de ces deux médicaments m'a paru supérieur à celui que donne l'arsenic.

Je crois donc que le chlorure de calcium, en dehors de son indication dans la fièvre hémoglobinurique, peut être utilement prescrit dans l'intolérance quinique et même dans les cas de paludisme avec forte destruction globulaire.

Ouvrages reçus

Gaceta medica de Caracas, 15 février, 15 et 30 mars 1909.

Kiewiet de Jonge. Tropische ziekten van den Indischen Archipel, t. II, Batavia, 1909.

J. Cardamatis. Die Phagocytose bei Malaria. Extrait du *Centralbl. f. Bakter., I, Origin.*, t. XLVIII.

J. Cardamatis. Le Paludisme à Athènes. Extrait de l'*Orient médical*, t. I, 1906.

J. Cardamatis. Quelques mots sur la Malaria dans les temps reculés. — Des causes essentielles du paludisme en Grèce et d'un moyen entre autres d'enrayer le mal. — Observations complémentaires sur les moustiques anophèles en Grèce. — Extraits des *Atti della Società per gli studi della Malaria*, t. IX, 1908.

M. Hadjimichalis et Jean P. Cardamatis. Report on the work of the Greek antimalaria league during the year 1907. Extrait des *Annales of trop. Medicine and Parasitology*, t. II, 1908.

A. Negri. Sul valore della bonifica umana come mezzo di lotta contre la malaria. 1 brochure de 70 p. avec cartes.

Archiv. für Schiffs und Tropen-Hygiene.

N° 8. — G. Maurer. Polyneuritis Gallinarum und Beri-beri.
N° 9. — A. Broden et J. Rodhain. Traitement de la trypanosomiase humaine.
G. Maurer, Polyneuritis Gallinarum und Beriberi (fin).

The Philippine Journal of Science.

T. 3. — N° 6. — W. E. Musgrave, M. T. Clegg et M. Polk. Streptothricosis with special reference to the etiology and classification of Mycetoma, with a Bibliography.
W. E. Musgrave, M. T. Clegg et M. Polk. Trichocephaliasis, with a report of four cases, including one fatal case, with a bibliography.

Le Gérant : P. MASSON.

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET Cie.